



STORIA
DEL
CURARO

ERCOLE MORONI

D' AURIATEGRASSO

Prezzo L. 10.

MILANO
TIPOGRAFIA DI TEALFONCO GAZZOTTI

AN. 1880. N. 42

1403

R. BIBL. NAZ.

Vitt. Emanuele III

Racc.

Paladini

8

158

NAPOLI

*del chiarissimo Prof. Gio. Palladini,
con proprio delitto in via all'igi. De Renzi
e dell'istituto copiat. e per*

Racc. Palladini B. 158

L'2 (5) 13/11

STORIA DEL CURARO

STUDII CRITICI ED ESPERIMENTALI

del Medico Veterinario

ERCOLE MORONI

ASSISTENTE ED AGGREGATO ALLA CATTEDRA DI ANATOMIA E FISIOLOGIA NELLA R. SCUOLA SUPERIORE DI MEDICINA VETERINARIA DI MILANO, MEMBRO DEL COMITATO TECNICO DELLA SOCIETÀ AGRARIA DI LOMBARDIA E DI QUELLO SANITARIO MUNICIPALE DEI CC. SS., MEMBRO EFFETTIVO DELL'ACCADEMIA FISIO-MEDICO-STATISTICA DI MILANO, SOCIO-CONSIGLIERE DELLA SOCIETÀ NAZIONALE VETERINARIA, SOCIO CORRISPONDENTE DELLA REALE ACCADEMIA DI MEDICINA DI TORINO, DELLA SOCIETÀ MEDICO-CHIRURGICA DI BOLOGNA, ECC.

M E M O R I A

LETTA

ALL'ACCADEMIA FISIO-MEDICO-STATISTICA

nelle ordinarie Sedute degli anni 1865-66 e 67.



M I L A N O

TIPOGRAFIA DI FRANCESCO GAREFFI

Via Larga, Num. 35

1867.

VOTO MOTIVATO DELL' ACCADEMIA
per la stampa della presente Memoria

« La somma importanza dell'argomento trattato dal Prof. Moroni,
« la straordinaria ricchezza di esperimenti, l'ordine sapiente
« nella loro esposizione e l'irresistibile logica delle conclusioni
« sintetiche, meritano a questa lunga Memoria i più sinceri
« applausi di tutti, ben lieti di poter studiarla con maggiore
« agio negli atti dell'Accademia, la quale ne ordinò la stampa,
« come monografia la più completa e più meditata intorno il
« curaro ». (Atti dell'Accademia Fizio-Medico-Statistica di Mi-
lano. Volume dell'anno Accademico 1867; pag. LXIX).

ALLA ILLUSTRE ACCADEMIA
FISIO-MEDICO-STATISTICA
DI MILANO
QUESTO TENUISSIMO LAVORO
QUALE PEGNO SOLENNE DI GRATITUDINE E REVERENZA
L'AUTORE
DEDICA E CONSACRA.

Onorevoli Signori Accademici!

Quando al principiare del volgente anno un cortese e benemerito Presidente signor cavaliere dottor Giuseppe Ferrario mi chiamava a sedere in queste sale, ove convengono numerosi uomini illustri e chiari alla scienza, se io non avessi temuto più che ogni altro la nota di poco riconoscente, mi sarei di gran buona voglia esonerato; poichè, candidamente lo confesso, diffidava delle debili mie forze e temeva di non essere in grado di corrispondere a dovere alla fiducia che in me riponevasi.

Ma Voi, o illustri Signori, col vostro unanime voto traduceste in atto il gentile proposito della onorevole Presidenza, e mi accoglieste fraternamente nel vostro grembo. Per ciò, avanti ch'io prenda a parlare di scienza nel cospetto Vostro, concedete che vi dica anche a viva voce poche ma sincere parole di gratitudine vera ed indelebile.

La mia riconoscenza non può essere ciarliera, perchè esprime davvero questo santo e delicato affetto dell'anima. Vorrei potere addimostrarla coi fatti, ove mi si apprestasse l'opportunità di farlo: e per intanto sono ben lieto di tributare a Voi, illustri Signori ed onorevoli Colleghi, le nuove mie ricerche sul veleno americano, detto curaro, intorno le quali s'aggira l'odierna lettura.

Acceitate, o Signori, colla tenue offerta, il mio saluto, e sia questo il più eloquente interprete de' miei sentimenti pel favore di che mi onoraste.

E. MORONI.

PRELIMINARE

Nell'anno 1863 io e Dell'Acqua abbiamo intrapreso una lunga serie di studi sperimentali sul *curaro* allo scopo principalmente « di far conoscere ai medici veterinari *che fosse e a che valesse il curaro*, e con ciò abbiamo sperato di chiudere in qualche modo una lacuna, fatti accorti che anche i più rispettabili periodici veterinari, italiani e stranieri, osservarono sull'argomento il più completo silenzio od appena ne fecero cenno. Altro scopo che ci prefiggemmo, fu quello d'investigare la sua reale importanza nel campo della tossicologia, della patologia, della terapeutica (ove ci parve adombrato un probabile sussidio a varie in guaribili infermità); ma più che tutto abbiamo inteso di esplorare il curaro come *mezzo analitico fisiologico*. »

Lunghe e fastidiose furono le nostre indagini, e quando il totale esaurimento del veleno messo a nostra disposizione ci costrinse a soffermarci nella via sperimentale, abbiamo tantosto dato mano all'ordinamento delle sparse

annotazioni ed alla compilazione della Memoria pubblicata per le stampe nell'anno medesimo ⁽¹⁾.

Io vorrei qui poter compendiare per sommi capi quel nostro scritto e presentarvi, o signori, un sunto ragionato di ciò almeno che si riferisce ad alcuni punti controversi ed oscuri di fisiologia generale e speciale; ma ciò mi trarrebbe troppo in lungo, ed io non voglio abusare dei preziosi momenti di questa laboriosa ed illustre Accademia. Solamente mi permetterete, o Signori, di rapportare le conclusioni alle quali siamo addivenuti al termine di quel lavoro; per esse potrete fornirvi un adeguato criterio dell'indole dei nostri studi, dei nostri intendimenti scientifici, e delle speranze alle quali abbiamo osato di abbandonarci. Ecco le conclusioni:

1.^o Il curaro è un potentissimo veleno preparato in modo misterioso dai selvaggi delle due Americhe, i quali se ne servono per la caccia e per la guerra.

2.^o Sembra che alla sua costituzione vi concorrano ambedue i regni organici, il vegetale e l'animale.

3.^o Il curaro è ordinariamente solido, duro, friabile, bruno, a spezzatura lucente, inodoro, fortemente igrometrico: si rammollisce al calore, abbruciato svolge odore empireumatico, è amarissimo, solubile nell'acqua.

4.^o L'umidità non altera punto la sua energia venefica.

5.^o La chimica lo può ridurre ad estratto o principio attivo, detto *curarina*, di cui la virtù venefica è massima.

⁽¹⁾ « Il veleno americano detto curaro; studi sperimentali fisiologici e tossicologici applicati alla patologia ed alla terapeutica: dei zoologi ERCOLE MORONI e FELICE DELL'ACQUA, assistenti presso la Regia Scuola superiore di Medicina Veterinaria di Milano. » *Annali universali di medicina*; vol. 185, fascicoli di settembre, ottobre, novembre e dicembre, 1863.

6.° Il curaro non ha alcuna influenza sulla vita dei vegetali, sebbene determini in essi un'alterazione ulcerosa locale.

7.° È micidiale per le quattro grandi classi degli animali vertebrati ed anche per gli animali dell'ordine inferiore.

8.° Le varie qualità di curaro da noi posseduti ed sperimentati non possiedono in ugual misura la potenza venefica. — Il ticunas, il yaguas-Osculati e l'oreckones-Osculati, in un cane di mezzana mole, sono *tollerabili* alla dose di un centigrammo e *mortali* alla dose di 15 milligrammi. — Il yaguas-Turati e l'oreckones-Turati, in un cane della stessa taglia, sono invece *tollerabili* alla dose di 4 centigrammi e *mortali* a quella di 5 centigrammi (¹).

9.° Una dose di ticunas minore di 150 centigrammi, amministrata col metodo ipodermico ad un cavallo, può determinare un grave avvelenamento: una dose maggiore di 160 centigrammi è intollerabile colla vita.

10.° Non è dal peso dell'animale che si possono trarre argomenti per la dosatura terapeutica del curaro: un grosso animale sopporterà una dose di veleno relativamente maggiore di quella che potrebbe essere tollerata da un piccolo animale.

11.° A base della dosatura del curaro non possiamo accettare la teoria di Bernard: « Più l'animale ha sangue, più l'azione del curaro è allevolata ».

12.° Il curaro amministrato per la via del ventricolo,

(¹) Abbiamo accennato colle denominazioni di yaguas-Turati o di oreckones-Turati il curaro di cui fummo gentilmente donati dai nobili signori fratelli Turati di Milano, proveniente dalle due tribù indiane degli Yaguas e degli Oreckones, onde distinguerlo da quello d'eguale provenienza, ma dotato di ben diversa energia venefica, favoritoci con lodevole disinteresse dal nostro benemerito paesano signor Gaetano Osculati, e che abbiamo indicato coi nomi di yaguas-Osculati e di oreckones-Osculati.

a dose propria, spiega micidiale azione. Questa dose è 133 volte maggiore di quella richiesta col metodo ipodermico.

Come spiegasi la singolare tolleranza di tanta enorme dose di curaro presa internamente?

13.° L'azione della saliva, del succo gastrico, della bile, dell'unior pancreatico e del succo enterico non affievoliscono la virtù venefica del curaro.

14.° Lo stato di vacuità o di replezione del ventricolo non arreca impedimenti all'assorbimento del curaro in esso ingerito: parlmenti la maggior copia di muco che in date circostanze ne lubrica la superficie epitelico-mucosa non porta alcun ostacolo al suo assorbimento.

15.° Nè la paralisi dello stomaco (*Polli*), nè la natura dell'epitelio (*Bernard*) possono essere ritenute cause che rendono difficile l'assorbimento del curaro ingerito nello stomaco.

16.° Il principio attivo del veleno americano essendo solubile, ma non chimicamente modificabile dai sughi delle ghiandole dell'apparato digestivo; non venendo digerito dal succo gastrico, nè modificato da alcun agente attivo delle vie gastro-intestinali, arrivando in contatto della villosa mucosa digerente viene con tutta facilità assorbito.

17.° Gli agenti attivi dell'assorbimento del curaro introdotto nel tubo gastro-enterico, sono i vasi venosi capillari che formano l'origine della vena porta. — Perché un veleno produca la sua azione è necessario che entri nel sistema arterioso e giunga per la rete capillare a contatto dei tessuti organici. — Il veleno che trovasi nel sangue della porta per giungere nella cava posteriore ed arrivare al cuore e passare nel campo di sua azione, ossia nel sistema capillare arterioso, deve attraversare il sistema capillare venoso epatico passando dalle estremità terminali della porta al sistema capillare delle vene sopra-epatiche, che mettono foce nella cava posteriore. È durante questo

passaggio che il curaro viene dal fegato eliminato per la bile.

18.° Il fegato nelle quattro classi di vertebrati è l'organo eliminatore del principio tossico del curaro portatovi dal sistema della vena porta.

19.° L'avvelenamento ha luogo in causa del passaggio di una parte del sangue curarizzato della porta nel sistema venoso generale che si effettua nei pesci, rettili ed uccelli mercè il sistema venoso di *Jacobson*, e nei mammiferi per alcune anastomosi a pieno canale di vari rami della porta colla cava posteriore ed azigos.

20.° La maggiore e minore refrattarietà degli animali a provare gli effetti venefici del curaro ingerito nel ventricolo, è in ragione diretta delle comunicazioni (anastomosi) più o meno grandi e numerose che esistono tra la vena porta ed i vasi comuni a sangue nero.

21.° La membrana mucosa del retto e del canale vaginale è permeabilissima dal curaro: esso vi è assorbito con grande facilità e gli effetti venefici sono pronti in causa delle dirette comunicazioni vasali col sistema venoso generale.

22.° L'assorbimento del curaro ha luogo anche per la mucosa vescicale e congiuntivale, sebbene per esse non sia possibile di determinare un intossicamento mortale.

23.° Il principio tossico del curaro è rapidamente assorbito e portato in circolo appena sia posto in contatto colla mucosa delle vie aeree o colla sierosa peritoneale, producendo, in una dose appena maggiore di quella usata ipodermicamente, l'effetto mortale, ma immediato.

24.° La pelle dei cani, recentemente spogliata dall'epidermide, assorbe il curaro con prestezza ed energia. — La terapeutica può farne suo pro.

25.° L'epidermide però nei mammiferi non costituisce una barriera insormontabile per il passaggio del veleno. Le cellule epidermiche possono rammollirsi, l'imbibizione

portare il veleno a contatto dei vasi linfatici e venosi del derma e l'assorbimento aver luogo.

26.^o La cute della rana, tanto umida che secca, lubrica o no di mucosità, assorbe egregiamente il principio venetico del curaro; colla differenza, che nel primo caso l'assorbimento è lento, nel secondo rapidissimo.

27.^o Il curaro inserito nella cresta dei galli è prontamente assorbito determinando con facilità la morte.

28.^o Il curaro non ha alcuna azione diretta sul sangue; non altera i suoi caratteri anatomici; non gli toglie la facoltà d'appropriarsi l'ossigeno e di sprigionare il carbonio. — Nell'avvelenamento curarico il sangue diviene nero per la sola ragione della cessazione delle funzioni polmonali: subito che queste si riordinino o che si abbia ricorso alla respirazione artificiale, riacquista tutte le proprietà fisico-chimiche e mostrasi atto al mantenimento delle funzioni vitali.

29.^o I disordini provocati dal curaro nella circolazione non sono conseguenza di diretta lesione organica portata sulla fibra muscolare del cuore, sulle proprie membrane o vasi, ma semplicemente una manifestazione dinamica indiretta o riflessa dell'influenza che il veleno spiega sopra il sistema venoso generale e principalmente sull'innervazione cardiaco-polmonale.

30.^o Il curaro non ha alcuna azione sul sistema muscolare: esso non aumenta nè diminuisce la proprietà contrattile della sua fibra, la cui persistenza è in ragione diretta della durata delle pulsazioni cardiache. — Questa medesima refrattarietà che presenta all'azione del curaro la sostanza muscolare, la presentano pure, secondo *Oehl*, le cilia vibranti.

31.^o Il curaro distrugge l'eccitabilità nervosa senza ledere menomamente le proprietà del sistema muscolare: e ciò prova l'indipendenza relativa della contrattilità muscolare dal sistema nervoso.

32.^o Il curaro non agisce sull'intero sistema nervoso: esso paralizza l'elemento motore e risparmia l'elemento sensorio. L'animale curarizzato sente le eccitazioni degli agenti esterni come nello stato normale, ma è dannato alla più completa immobilità, perchè i nervi sono impotenti a trasmettere ai muscoli l'influenza motrice.

33.^o L'azione paralizzante del curaro sui nervi motori si propaga dalle radici periferiche intramuscolari verso i tronchi, ossia dalla periferia al centro.

34.^o L'eccitazione galvanica del parvago negli animali curarizzati è impotente ad arrestare le pulsazioni del cuore. Conseguenza di ciò è la persistenza dei battiti cardiaci dopo la morte per avvelenamento curarico. — Il cuore nello stato normale sembra funzionare indipendentemente dall'influenza nervosa.

35.^o Il curaro dimostra assai bene l'indipendenza relativa fra la vita animale e la vita di vegetazione: semispen-
ta la prima, le funzioni organiche continuano ed anzi acquistano maggior energia: così il fegato secerne una maggior copia di zucchero; le lacrime, le urine, la saliva, ecc., fluiscono in maggior quantità.

36.^o Il curaro giunge per ultimo a paralizzare i nervi motori dei muscoli della respirazione, arrecando la morte per asfissia.

37.^o Il fatto che la stricnina può essere neutralizzata dal curaro (*Vella*) fece sperare che il deprimente e paralizzante curaro potesse giovare nel tetano, che coll'avvelenamento stricnico ha di comune le contrazioni spastiche.

38.^o L'analisi di tutti i casi di tetano della specie umana trattati col curaro, ci ammaestra: che il veleno americano è il miglior rimedio che a tanto male, fra tanti argomenti terapeutici, più o meno inutili, meglio convenga.

39.^o Dagli scarsi casi di tetano degli animali domestici trattati col curaro si può desumere, che il suo uso è razionale e presenta molta probabilità di riuscita.

40.^o Tanto nella medicina umana che veterinaria l'azione rapida, antispastica e paralizzante del curaro deve essere tentata nella cura del tetano, se non come un sicuro mezzo di guarigione, come rimedio sintomatico e palliativo.

41.^o Il curaro nel trattamento dell'idrofobia, quantunque sia sembrato esercitare un'azione lievemente palliativa, è tuttavia un mezzo che non merita nel caso alcuna fiducia.

42.^o È un palliativo dei fenomeni epilettici.

43.^o Promette bene, secondo i dati forniti dall'analogia, nella cura delle affezioni nevralgiche.

44.^o Non vale menomamente nelle convulsioni cloniche.

45.^o Il curaro può considerarsi come un rimedio, un nuovo acquisto della farmacologia e della terapeutica?

No. Ma lascia lusinga di poterlo adoperare con vantaggio, dopo più maturi studi, in alcune poche e particolari infermità.

46.^o Si ricorra al curaro come ad ultimo rimedio, dopo aver esperiti altri razionali e meno eroici mezzi curativi.

All'azione potentemente venifica del curaro venne il pensiero di opporre una sostanza d'azione opposta, in qualche modo *neutralizzante*.

47.^o Contrariamente a quello che più o meno ardentemente sostennero parecchi viaggiatori e scienziati, dalle nostre esperienze risultò che:

Lo zucchero ed il cloruro di sodio non valgono menomamente ad impedire o ad affievolire le coseguenze dell'avvelenamento curarico.

48.^o Nè la stricnina è l'antidoto del curaro, nè questo è l'antidoto di quella.

49.^o L'ammoniaca per la sua incontestabile virtù stimolante e diffusiva, opportunamente applicata, potrebbe forse giovare contro gli effetti del curaro.

50.^o Sembra che l'alcool, ben lontano dall'essere un

antidoto del curaro, possa nondimeno attenuare in qualche caso i fenomeni curarici, tanto più quando questi sono lievi.

51.^o Il caffè non sarà mai un antidoto, nè un mezzo palliativo degli effetti del curaro.

52.^o La respirazione artificiale non vale a richiamare in vita gli animali spenti del curaro.

53.^o Il salasso non toglie le conseguenze dell'avvelenamento curarico mortale: è però un mezzo che potrà giovare nei lievi avvelenamenti di curaro, come mezzo atto a rimuoverne più presto le miti conseguenze, esportando dall'inquinato organismo, insieme al sangue, una gran parte di veleno.

54.^o Gli abitanti delle regioni limitrofe ai selvaggi delle due Americhe dovrebbero persuadersi e persuadere che per alcuni avvelenati da frecce curarizzate, non havvi altro scampo che quello di rimuovere al più presto le frecce, lavarne accuratamente la ferita ed a difetto di queste cautele farsi praticare, entro un conveniente limite di tempo, l'amputazione dell'arto offeso.

55.^o La stretta legatura di un arto avvelenato, praticata al di sopra della ferita, può essere un valido mezzo per ritardare almeno il terribile ultimo effetto del curaro.

56.^o Il rimedio o l'antidoto più logico da opporsi al curaro è un *eccitante del sistema nervoso motore*. — L'elettrico, per comune consenso, è appunto un *eccitante nervoso*. — Noi proponiamo in merito di applicare l'elettricità *dinamica*, elettro-magnetica, intermittente, per mezzo della corrente *inversa* (*eccitante*) localizzata sui nervi respiratori paralizzati dal curaro. — La *stricnina* non può altrimenti essere considerata che un *eccitante nervoso dubbio ed indiretto*.

Signori, è ben difficile che uno scrittore rileggendo dopo alcuni anni il proprio elaborato non trovi a ridirsi in nulla, o non vi rimarchi un qualche sbaglio od una qualche

inesattezza, dacchè in quel frattempo ha potuto maturare i suoi studi, apprendere gli ultimi trovati della scienza e rischiarare alcuni dubbi, che nacquero od ebbero incentivo dalla critica, alla luce purissima dell'esperimentazione. — Voi potete arguire dai corollari l'estensione che abbiamo dovuto dare al lavoro dal quale essi fluirono e, siccome quanto più vasto è il campo, tanto più numerose vi debbono necessariamente crescere le cattive erbe, così anche per questa ragione non dovrebbero difettare nel nostro elaborato gli errori. Noi vi abbiamo ravvisato, è vero, numerose lacune, avendosi trasvolato sopra argomenti che meritavano tutta l'attenzione, sfiorato appena altri importantissimi che esigevano ampio sviluppo, e serbato assoluto silenzio intorno ad alcuni altri ancora, che pur richiedevano di essere studiati; però abbiamo la convinzione di non avere avanzato nè errori nè inesattezze.

E non crediate ch'io dica questo spinto da insensato orgoglio o da presuntuose mire; lo dico perchè essendo quelle ricerche basate sopra di numerosissimi fatti sperimentali, rigorosamente interpretati, ho potuto a mio bell'agio e colla massima facilità ritentare le prove, intorno le quali di volta in volta il pensiero mi portava alla mente un qualche dubbio; e nel ciò fare ebbi sempre cura di variare nei processi, d'instituire numerose controprove e di agire colla mente interamente libera d'ogni previsione scientifica. Ma le risultanze furono tali, in ognun cimento, da rinforzarmi ognor più nelle mie convinzioni.

I fatti, o Signori, non si possono cangiare: diamo loro una diversa interpretazione, è in nostra facoltà di farlo; ma non li svisiamo e soprattutto non li neghiamo, perchè le teorie che ci compiaceremo di creare, finiranno nostro malgrado col piegarsi ad essi ed illustrarli meglio.

Riguardo poi alle lacune lasciate aperte nella nostra Memoria, se avevamo bisogno per esse di molta indulgenza, non disperavamo di ottenere un benevolo compatimento

in grazia d'averle noi medesimi denunziate al pubblico colla seguente esplicita e franca dichiarazione :

« Ben altro ci restava a fare per esaurire questi studi che pur volemmo rendere di pubblica ragione. — Avremmo dovuto esperire il curaro sui fenomeni che riconoscono la diretta dipendenza del gran simpatico (vaso-motori, calorifici, ecc.) — Avremmo voluto tentare delle esperienze sulla respirazione muscolare studiando quelle istituite dall'illustre *Mattencci* col suo ingegnoso apparecchio. — A malincuore abbiamo dovuto tralasciare di studiare l'influenza che il veleno americano può avere sulla rigidità cadaverica e sulla putrefazione. — Avremmo amato di portare un maggior numero di prove a conferma di quanto avanzammo circa la tolleranza del curaro ingerito nel ventricolo, tanto coll' intercettare l'arrivo di esso al fegato ed al cuore colla legatura della *porta* e dei vasi anastomotici di essa, la cava e l'*azigos*, quanto col mettere in comunicazione diretta un ramo della *porta* con un vaso della cava posteriore, sia finalmente con un esame chimico del sangue dei vasi venosi efferenti del fegato, quanto della bile, considerata come mestruo del curaro onde accertarsi della presenza in essa della tossica droga. — Altre esperienze sentimmo il bisogno di ripetere a maggior garanzia di altre già istituite per la ricerca d'un antidoto, dove *Vella*, *Brodie*, *Seigel* e *Bernard* ottennero un risultato ben diverso dal nostro, il primo colla stricnina, gli altri coll'insufflazione polmonale.... Ma varie circostanze a noi non imputabili e soprattutto l'esaurimento del curaro ch'era in nostro possesso, ci preclusero la via al completamento del nostro lavoro. Sorretti dalla buona volontà, più che dalle nostre forze, non disperiamo di riprendere il filo dell'esperimentazione e venire a capo di qualche cosa di meglio.

Ed intanto attendiamo il giudizio su quello che abbiamo fatto, ma dal pubblico leale ed esperimentatore.

Il mio collega e dotto collaboratore signor dott. Felice Dell'Acqua, distratto da gravi occupazioni, non ha potuto continuare nell'opera meco principiata. Io che ebbi la fortuna di venire in possesso di un'altra sufficiente quantità di curaro, seguitai avanti nelle intraprese ricerche.

Ed a sorreggermi nel difficile assunto mi valsero non poco gl'incoraggiamenti di distinti scienziati, le benevole parole di conforto indiritteci dalla stampa medica italiana e straniera e l'accoglimento assai lusinghiero che si ebbe dal mondo scientifico la nostra Memoria. Per cui mi è caro anche dell'amico Dell'Acqua, le più sentite grazie a tutti quei gentili e generosi colleghi che si sono compiaciuti d'occuparsi del nostro povero lavoro e che hanno voluto onorarci colle loro assennate critiche, e perfino con lodi, che ci stimeremmo ben fortunati di meritare; ed in ispecie ai dotti e benemeriti dott. Ferdinando Verardini ⁽¹⁾ direttore del *Bullettino delle Scienze-Mediche di Bologna* e nostro socio corrispondente; prof. Giovanni Polli ⁽²⁾, l'illustre chimico milanese, e prof. Filippo Lussana ⁽³⁾, fisiologo di chiara fama e gran rinomanza.

Oggi mi pregio parteciparvi, o signori, le risultanze delle nuove mie ricerche; ma non vi sia chi si faccia a credere ch'io venga qui stemperando in ampollose e ri-

⁽¹⁾ « Rapporto del dott. Ferdinando Verardini intorno gli studi sperimentali fisiologici e tossicologici applicati alla patologia ed alla terapeutica fatti sul curaro dai signori Moroni Ercole e Dell'Acqua Felice, zooiatri assistenti ecc. » *Bullettino delle Scienze-Mediche di Bologna*. Ser. 4. vol. XXI, pag. 161 e seguenti.

⁽²⁾ « Sul veleno americano detto curaro, studi ecc. dei dott. Ercole Moroni e Felice Dell'Acqua. » *Annali di chimica applicata alla medicina* compilati dal dott. Giovanni Polli; vol. XXXVIII, n.° 3 marzo 1864; pag. 180 e seguenti.

⁽³⁾ « Lettere fisiologiche del dott. Filippo Lussana, professore di fisiologia nella R. Università di Parma, al dott. Andrea Verga. » *Archivio Italiano per le malattie nervose*; Milano, 1865.

cercate frasi quei pochi veri che da esse emersero; ed a partito s'ingannerebbe colui che da me attendesse il desiderato completamento di questi studi: perocchè io penso che nonostante le numerose ricerche di cui il curaro è già stato l'oggetto, siamo ancora ben lontani di conoscerlo perfettamente. È un argomento, come disse Bernard ⁽¹⁾, che deve rimanere per lungo tempo ancora allo studio, o piuttosto per sempre, imperciocchè, a vero dire, uno studio fisiologico non può essere giammai terminato. Infatti pretendere che si abbia esaurito il suo soggetto nel campo della fisiologia, è dar prova di non comprendere il vero spirito della scienza stabilire dei limiti totalmente impossibili.

Molte volte si è detto che per conoscere completamente un solo punto dell'universo bisognerebbe conoscerlo tutto, in quanto che le diverse parti dipendono le une dalle altre; or bene, l'essere organizzato è come un piccolo universo nel mezzo di uno grande, è un *microcosmo*, per dire con una espressione in un'altra epoca tanto usitata, e tutte le parti sono troppo intimamente unite, si confondono troppo bene le diverse loro azioni nell'azione comune, perchè sia possibile di conoscere a fondo una di queste parti, senza conoscere egualmente tutte le altre. Ogni scoperta in un certo ordine di funzioni è l'origine immediata di nuovi progressi nello studio di altre funzioni. Dunque l'opera non è mai terminata; solamente avvi ad ogni epoca della scienza un punto che non si può oltrepassare; ma questo punto non costituisce un limite assoluto, un limite fatale, e non si può dire che tutto è terminato quando lo si è raggiunto, giacchè ad un'epoca, posteriore dell'evoluzione scientifica, si potrà certamente andare più in là (*Bernard*).

Parlandovi pertanto, o signori, del veleno indiano, io cercherò, piuttosto che diffondermi nell'enumerare tutte le

(1) *Revue des cours scientifiques de la France et de l'étranger*, Janvier, 1865.

particolarità stategli attribuite, di farvi principalmente conoscere, senza ostentazione o lusso di vane parole, la sua reale importanza, considerato fisiologicamente come istromento analizzatore degli elementi organici atto a mettere in chiaro e scoprire le vere prerogative di qualcuno di essi. La mente umana bramosa instancabilmente di cacciarsi nei penetrati più intimi del mistero della vita, trovò ben tosto che la maniera di meglio conoscerne il meccanismo era di studiare come arriva la morte, giacchè « *l'anatomie toute seule*, disse Bernard, *ne nous apprend pas grand' chose, et les vivisections, très-utiles cependant, seront toujours bien imparfaites pour nous révéler ce qui se passe dans l'être vivant.* » E quindi col propinquare la morte agli enti animati per vie diverse e con diversi artifizi che si giunge a scoprire ed a comprendere le singole funzioni degli elementi organici. Un gran numero di vittime appartenenti a varie classi degli animali costarono i miei studii, e mi consola la speranza che tanti e sì cruenti sacrifici consumati sull'altare della scienza non saranno per riuscire del tutto infecondi di un qualche vantaggioso risultamento.

Magendie credeva nei soli fatti sperimentali, gli ripugnava ogni sistematica idea, rifuggiva ostinatamente da ogni teoria: per esso il ragionamento, l'induzione, l'analogia erano assolutamente nulla, e combattendo vittoriosamente alcuni dogmi di Bichat, fissò in Francia in modo imperituro il metodo sperimentale nella medicina e nella fisiologia. Ma l'arte di sperimentare nacque in Italia; essa venne alla luce in una scintilla sprigionatasi da quella mente infocata, da quel genio immensurabile che fu Galileo; scintilla, che fra noi, mai non si spense, neppure a traverso le più fitte tenebre dei tempi andati, in cui i governi cercavano di schiacciare il popolo sotto il peso brutale dell'ignoranza e della superstizione.

Lo sperimentalismo si ebbe, è vero, accanita guerra da qualche impostore, naturale alleato di miserabili mestieranti

e laidi medicastri, deturpatori eterui della divina scienza medica; ma, per converso, fu mai sempre l'ataspicio assoluto, faro e guida ai più belli ingegni che onorarono la nostra Italia. Laonde gli stranieri appresero dal Mondino, dai Redi, dagli Aselli, dai Malpighi, dagli Spallanzani, dai Fontana, dai Rolando, dai Galvani, dai Volta e da cento altri ancora, non contando le numerose viventi celebrità, molti misteri della vita, rimasti fino all'apparire di questi Grandi sull'orizzonte scientifico, incompresi od affatto sconosciuti.

E non saremo noi certamente che vorremo combattere la validità e la grande portata dei fatti sperimentali; anzi io mi dichiaro apertamente nemico dei grandi voli e dello astrazioni della mente; ed apprezzo molto più un breve ragionamento, quando esso riposa nel tranquillo criterio dei fatti. La fisiologia non può essere che sperimentale: è l'esperimentazione che da Galeno in poi ci ha successivamente arricchiti delle conoscenze positive che oggidì possediamo. Vedete i frutti stupendi che si raccolgono nella dotta Germania dacchè que' fisiologi, sottraendosi per sempre al dominante sistema filosofico, s'incamminarono arditamente ed a grandi passi nella via della sperimentazione: non occorre ch'io vi parli della moderna Francia ove l'esperimentalismo è tutto, ove per esso ebbero cominciamento le prime riforme delle teorie di Haller, di Burdach, di Richerand, di Bichat o Blumenbach. Così anche oggidì, fra noi la fisiologia sperimentale è la scienza che può dirsi la più vivace, e che effettua i più rapidi progressi; sullo sperimentalismo riposa tutto l'avvenire della medicina scientifica, e ve lo dicono i lavori e la parola dei nostri grandi fisiologi viventi, quali il Moleschott, il Tommasi, il Matteucci, l'Oehl, l'Albini, il Lussana, lo Schiff, il Mantegazza, il Vella ed altri ancora.

Ma non bisogna però esagerare e credere che i fatti e gli esperimenti stabiliscano la scienza: passando all'esagerazione si cade nel ridicolo. Senza dubbio la scienza

deve avere per basamento i fatti che emergano dagli esperimenti; ma i fatti, lo ripeto, o signori, non sono la scienza. Essi valgono quali semplici particolari empirici, mentre ciò che costituisce la scienza sono le idee e le cognizioni ordinate ad un fine che dai medesimi si cavano nel ragionarvi sopra. Dunque lo studio fisiologico deve prima essere risolutivo o analitico, iudi compositivo o sintetico. Esperimentare, raccogliere ed osservare un gran numero di fatti; ecco i materiali per la scienza, ed è opera principalmente dei sensi: coordinarli, trovare la loro ragione di essere, la spiegazione delle apparenze che avversano la verità e consertarli in un tutto omogeneo e veritiero; ecco il cemento e la mano d'opera del pensiero, il solo operaio possibile della scienza.

Ora, che di qualche maniera conoscete, o signori, i concetti fondamentali che guidarono la mia mente in questi studj, vo' dirvi due parole intorno la forma e l'estensione che loro ho creduto di dare, ed il fine che mi sono proposto.

Il titolo che questo mio lavoro porta in fronte (*Storia del curaro*) è in sè stesso un programma ampio e ben definito; senonchè esso potrebbe convenire non interamente o parere pretenzioso alquanto e vano. Ma dovendo essere considerata come parte integrante di esso la predetta Memoria, da me scritta e dall'egregio Dell'Acqua sul medesimo argomento, questo lavoro si completa, spariscono le lacune dell'una e dell'altro, si compiono i vuoti e ne risulta *un tutto solo* che giustifica la scelta del titolo, trovandovisi riuniti in un solo corpo gli elementi più necessarj per una vera biografia del curaro.

Laonde, nulla dovendo io dire presentemente di quanto fu già bastevolmente chiarito negli antecedenti studj, sarò breve assai nella parte storica, specialmente farmacologica e commerciale; tratterò piuttosto largamente la parte che riguarda la natura e la composizione del curaro; non lascerò di agitare ancora la questione degli *antidoti*; ben

poche cose avrò a dire nella parte terapeutica; finalmente venendo alla parte prediletta de' miei studj, che è la fisiologica, io partirò da quello che ho già pubblicato per spingermi addentro negli argomenti appena sfiorati o che additai semplicemente ai futuri miei studj, estendendo le mie ricerche a quei punti controversi di maggiore importanza e rilievo.

Le mie ultime investigazioni hanno ingrandito di molto, in questo senso, il campo del presente lavoro: credo anzi di aver fatto un po' di luce sopra di oscurissimi problemi fisiologici, e di essere riescito a mettere in chiaro occulti vincoli, giammai presupposti, tra un fenomeno e l'altro della vita, tra certe cause e determinati effetti. Se ho errato, o se mi sono ingannato, compatite, o signori, e vogliate correggermi. Io non pretendo di emancipare la scienza dell'organismo vivo di tutte le puerilità metafisiche che tuttora la ingombrano; più modesto è il compito che mi sono imposto; a me basta di additarne qualcheduna che più non regge all'evidenza dei fatti, e combattendola apertamente non mi lascerò di certo arrestare dalla pusillanimità che non sa o non osa interpretare le osservazioni ed i fatti e cavarne un qualche corollario; mentre il sentimento della mia inferiorità verso la natura del subbietto, mi salverà dal pericolo di soverchiare coll' induzione il vero significato delle risultanze sperimentali e delle osservazioni.

Conscio dell'altezza e difficoltà dell'impresa, entro trepidante in materia, ma tuttavolta fidente nella bontà vostra; e dove non mi sarà concesso di intrattenervi piacevolmente nè coi pregi dell'ingegno nè colla purezza e venustà dello stile, confido di giustificare presso di voi, onorevolissimi colleghi, il mio tentativo e di ottenere la vostra indulgenza esponendovi al nudo e senza circonlocuzioni le risultanze sperimentali da me conseguite ed i miei pensamenti comunque essi siano.

PARTE PRIMA

STORIA NATURALE DEL CURARO.

Plus est hominem extinguere veneno,
quam gladio.

CORNEL., *De sicar. et venef.*

CAPO I.

Notizie storiche.

Ad ogni tempo che gli scrittori filosofi studiarono sulla natura umana, trovarono che la virtù non ha patria, non ha regno, come non l'hanno la tristizia e la malvagità. Riandando la storia di un qualunque popolo l'imbatti ad ogni piè sospinto in edificanti esempj di sacrificj nobilmente consumati in onore all'ordine ed alla pace del consorzio umano: ma se lo sguardo tuo scrutatore giunge a penetrare di traverso a questa vernice che ammantava l'umanità e riesce a farsi strada fra i più reconditi anditi del suo cuore, tu scopri ben di sovente, o la viva impronta della colpa, o la squallida macchia del vizio.

Ferro, fuoco e veleno: ecco gli agenti destinati dalla malvagità e corruzione a portare in grembo alle famiglie, alle città, alle nazioni, l'estermínio, il lutto, la morte!

Ma il più odioso, il più vile fra i delitti è quello consumato nel mistero e nelle tenebre col veleno; e per colmo di sciagura è anche il più frequente. L'assassino trova nel veleno un mezzo di morte facile, comparativamente,

di adoperare, meno pericoloso e che colpisce senza grande strepito. Lo scellerato a cui non basta l'animo di brandire un pugnale ed investire a viso scoperto la sua vittima, ricorre al veleno, perchè esso esige tanto poco coraggio che ogni anima vile vi si determina facilmente.

L'arte di confezionare i veleni risale ai più remoti tempi e si perde nelle ricordanze storiche dei primi popoli della terra.

Senza dubbio si è esagerato sulla portata delle conoscenze tossicologiche degli antichi, ma non si può negare che essi erano profondi e versatissimi in questi studj.

La storia ci ammaestra che anticamente la scienza dei veleni era dai cortigiani appresa con singolare amore ed interessamento, o costituiva la loro prediletta occupazione; le donne medesime erano abilissime a manipolare questi istrumenti di morte. Seneca, il tragico poeta, Ovidio, che scrisse le erotiche poesie di Corina a Gintia, ed Euripide ci hanno trasmesse le sanguinose memorie della terribile Medea, celebre nei fasti mitologici: chi non lesse nei libri di Plinio Valeriano l'esperimento della libidinosa regina d'Egitto, la bella Cleopatra, sorella e moglie dell'ultimo Tolomeo, che fece sopra un prigioniero condannato a morte con un nuovo veleno, in presenza del suo amante Antonio; chi non si ricorda le pagine nelle quali è descritto il celebre oratore Cornelio Tacito, quando pieno di nobile sdegno, scaglia il marchio dell'obbrobrio a Locusta, che insegnava a Roma l'arte sua omicida? — Allorchè erano consoli di questa corrotta città Valerio Flacco e Marco Claudio Marcello, scopriasi una società di nobili matrone, le quali non si occupavano d'altro che di avvelenamenti; « molte morti insolite ed improvvise avvenivano tra i cittadini d'ogni condizione, e riempivano la città di spavento: una schiava, che era a parte del segreto, lo rivelò; le matrone accusate sostennero essere quelle loro preparazioni sostanze medicamentose, su di che furono

dal magistrato obbligate a farne l'esperimento su sè medesime; tutte ne morirono, e le complici, che ascendevano al numero di centosettanta, vennero imprigionate e condannate a subire il meritato castigo ⁽¹⁾ ». Scorsero 200 anni dopo questo memorabile avvenimento, quando nuovi e frequentissimi avvelenamenti mossero la repubblica a pensare ai mezzi onde arrestare quel terribile flagello. Fu allora che Lucio Cornelio Silla promulgò la famosa legge *Cornelia de veneficiis*, la quale, non bastando, venne pubblicato un *senatus consulto*, in forza di cui si punivano coll' esilio o colla morte tutti coloro che si trovavano in possesso di una qualunque sostanza velenosa e di erbe sospette ⁽²⁾.

Ma più di tutto a rendere meno frequenti questi delitti concorsero le scienze; le quali, fuggendo le tenebre e la barbarie, portarono un maggiore incivilimento nei costumi e rapporti sociali, quindi l'adozione di idee e di leggi più sensate.

Tuttavia gli avvelenatori pullulano ancora in seno anche delle più colte nazioni, e specialmente delle città grandi e molto popolate, ove le umane passioni sogliono scatenarsi con più violenza che in ogni altro luogo.

Malgrado i lumi che oggidì può fornire la chimica nelle indagini chimico-legali, non sempre riesce facile di precisare la natura dell'avvelenamento. Laonde ben ardua impresa, per non dire impossibile, sarebbe stata quella di far conoscere con esattezza la composizione e le proprietà chimiche e fisiologiche degli svariati veleni che dai più remoti secoli s'usarono fino al dì d'oggi. Così ignorasi la natura del famoso *Népenthes*, di cui parla Omero nella sua Odissea, il quale aveva la virtù di far obbliare gli affanni e di estinguere la violenta concitazione dell'animo

⁽¹⁾ G. P. Frank. Sistema compiuto di polizia medica.

⁽²⁾ L. 111, ff. Ad L. Cornel. de sic. et venef.

di certi grandi personaggi stizzosi per temperamento. Ignorasi egualmente di quali ingredienti era composto il nettare esibito da una Boema a Catullo, onde guarire dalla fiamma amorosa che gli ardea in petto per la troppo bella e troppo fedele Lesbia, fatale al grande poeta della città di Sismium. — Credesi generalmente che fosse cicuta il veleno dato a Socrate; ma secondo Plutarco la bevanda propinata all'immortale filosofo era un elisire d'ignota natura e dotato della proprietà di estinguere poco a poco la vita. — La repentina rivoluzione operatasi nella mente e negli atti del capitano e capo popolo di Napoli, il celebre Masaniello, nella quinta e successive giornate del suo dominio, è da taluni storici ascritta all'azione di un poderosissimo filtro rimesso dal vicerè a Genuino e mescolato da questi al suo vino, che gli turbò la mente e gli produsse l'effetto dell'ippomano in Caligola. Fatto sta, che dopo quel tentato assassinio, Masaniello sembrò avere un'anima diversa: era cauto, divenne sospettoso; era giusto, divenne parziale; era severo, divenne crudele: da quel momento, insomma, ebbero cominciamento, aggravandosi sempre, la serie de' suoi atti insensati.

Non siamo egualmente meglio istruiti sulla qualità del veleno che prese il fuggiasco Demostene nel tempio di Nettuno per iscampare d'Antipatro che lo perseguitava, come pure di quella colla quale diedersi la morte il re Mitridate nelle prigioni di Roma, e Annibale per non cadere nelle mani dei Flaminj.

Lo stesso dobbiamo pur dire dei veleni usati in un'epoca a noi più vicina, quali sono i famosi tossici della *Brinvillers*, i temuti vini dei Borgia, la celebre acqua Tofana (*), ecc. A quell'epoca sapevasi adoperare i veleni

(*) Riferisco sull'acqua Tofana le seguenti parole di *Archenholz*:

« Napoli è l'unico luogo dell'universo, in cui preparasi l'acqua Tofana, famosissimo veleno; o grande fortuna dell'uman genere si è,

con certo garbo e persino coi modi della più distinta e squisita galanteria: una lettera, un pacchetto di polveri odorose, un pajo di guanti profumati, una candela di cera od una lumiera ardente, da cui esalavano micidiali vapori, erano, per un inaudito raffinamento d'astuzia e di arte, i mezzi ordinarii coi quali si colpivano di morte i propri nemici.

Ma questi veleni che in perfide mani furono mai sempre strumenti di morte e di estermínio, la civiltà, illuminata dalla scienza, seppe convertirli in preziosi mezzi di prosperità delle nazioni, di salute e di vita; sia col giovar all'incremento delle arti, sia col contribuire al perfezionamento delle industrie, sia infine col rischiarare moltissime questioni di scienze naturali e fisiologiche in ispecie.

Noi sappiamo come tutti gli antichi popoli si valessero nella caccia e nella guerra di frecce avvelenate, il che vediamo praticarsi tuttora da diverse tribù selvagge nell'Africa e nell'America. Lo scorso mese di giugno eravi all'Esposizione delle Colonie Francesi al Palazzo dell'industria a Parigi, una Apocinea che attirava l'attenzione degli scienziati per l'energia delle sue proprietà deleterie.

che anche in questa città v'hanno ben pochi fabbricatori d'un articolo cotanto micidiale. Si pubblicarono delle leggi severissime non tanto contro coloro che ne fanno commercio, ma anche contro quelli che ne preparano, con che molto più rari si resero; ma però non tutti vennero estirpati; questo straordinario veleno non è per nostra buona sorte ancor conosciuto nella Germania: nulla v'ha di più micidiale di questo, perchè nessuna precauzione può garantircene, nessun antidoto liberarcene. — Mirabilissima proprietà di esso è, eh'è limpido siccome l'acqua più pura, e non tradisce alcun sapore, a cui possa venir riconosciuto. Esso attacca gli organi più nobili del nostro individuo, non produce nè convulsioni nè grandi dolori; il male che ne avviene assomiglia una lenta consumazione o languore, il quale resiste a tutti gli sforzi dell'arte e trae seco un'indubitata morte. » *England und Italien*. Vth., XII absch.

Questa pianta chiamata *Inée* o *Onage*, è indigena del *Gabon* (Africa Occidentale) e fu spedita dal sig. Griffon de Bellay, chirurgo della marina imperiale. Il suo principio tossico risiede specialmente nei semi, come quelli del *Tanghinia venenifera*; uno solo di questi grani basterebbe, dicono, per uccidere più di venti persone. I cacciatori d'elefanti, conosciuti col nome di *pahouins*, si servono per avvelenare le loro armi; schiacciano i semi ed estraggono un succeo nel quale intridono la punta delle loro frecce di *bambu* primitivamente spalmate di cera ⁽¹⁾. — Nella seduta del 5 giugno *Pelikan* ha comunicato all'*Académie des sciences de Paris*, i risultati de'suoi esperimenti per conoscere il modo d'agire dell'*Inée*: l'estratto di questa pianta paralizza il cuore in modo tale che più non risponde all'azione degli eccitanti meccanici, ehmici ed elettrici applicati tanto sulla fibra muscolare del viscere quanto sui nervi cardiaci; il cuore delle rane cessa di funzionare tre o quattro minuti dopo l'applicazione sottocutanea del veleno. — Il *Vulpian* ha verificato sperimentalmente i risultati ottenuti dallo stesso *Pelikan*.

Il capitano inglese *Clapperton*, avendo viaggiato nell'Africa centrale, ci fa sapere che gli indigeni di quei paesi vanno alla caccia colle frecce intrise in un veleno poderosissimo, bastando una sola di esse per uccidere il più grosso elefante. Questo veleno è preparato coi semi di un arbusto chiamato *kongkonie*, intorno al quale si hanno i seguenti particolari: — Il *kongkonie* è un vegetabile parassita, grosso verso la sua radice come la coscia di un uomo; si divide subito in più steli, che si arrampicano all'albero ai piedi del quale sono nati, intrecciandosi fra di loro intorno al tronco ed a' suoi rami. La corteccia dei giovani ramicelli è di color nocciola; quella del tronco e dei grossi rami è liscia e biancastra

(1) *L' Illustration*; vol. XLV, N. 1165.

come quella di frassino. Il fiore ha cinque petali, i quali terminano in punta con un prolungamento lungo due pollici; esso ha press'a poco la stessa grandezza delle nostre *primavere*, ma è di un color giallo più carico. Le foglie sono grasse, aspre al tatto e sempre coperte di un umore resinoso appiccaticcio che da esse medesime trasuda. — I semi sono avvolti da una sostanza morbida come la seta, stanno rinchiusi in una capsula della lunghezza di un piede e mezzo, e di un pollice e mezzo a due pollici di circonferenza: questi semi sono piccoli come quelli della canapa e si ritengono dotati d'azione tossica mortale quando sono ingeriti nello stomaco; cotti nell'acqua fino a consistenza siruposa servono a spalmare la punta delle frecce pei bisogni della caccia.

Aubry-Lécomte, nella sua importante Memoria sui veleni della costa occidentale dell'Africa, dice che i *Mandigues* impiegano per la caccia le medesime armi, ma con un'altra specie di veleno chiamato *echite*.

Gli Indiani dell'Arcipelago delle isole Molucche e della Sonda, quelli del Macassar e di Giava fanno uso dell'*upas antiar* per avvelenare le armi. Cops fece conoscere questo veleno fino dal 1681 sotto il nome di *arbor toxicaria*; nel 1811 Leschenault de la Tour (*Annales du museum d'histoire naturelle*) diede interessanti particolari sull'albero che lo fornisce, annunciandolo col nome di *antiaris toxicaria*, ed attribuendolo alla famiglia delle orticacee. « È una pianta delle più alte e colossali: cresce circondata da vegetabili di ogni sorta; il suo tronco produce alla base grosse protuberanze simili al *canarium* comune. Le foglie sono ovali, alterne, picciolate, coriacee, ordinariamente increspate, di color verde pallido, molto consistenti, coperte di piccoli peli sommamente brevi e ruvidi; i fiori sono monoici, di cui i mascolini riuniti sopra un ricettacolo comune emisferico, peduncolati ed ascellari; stanno separati da numerose squamme come em-

bricate. I fiori femminili si mostrano solitarij e quasi sessili all'ascella delle foglie; numerose squamme embricate ricoprono il germe che è sormontato da due stammi tubulati e divaricati; il frutto è un'achena ricoperta dalle squame calicinali, che unironsi tra loro e divennero caruose ». — Il succo è la parte attiva del vegetale; è di color giallognolo, viscido ed amarissimo. Mulder vi avrebbe estratto l'*antiarina* che possederebbe tutte le proprietà tossiche in grado eminente dell'*antiar*.

Runfo, Leschenault, Delille e Magendie, Orfila, Brodie, Emmert, Kölliker, Pellikan e Martin Magron ed il farmacologo *Schroff* studiarono gli effetti fisiologici dell'*upas antiar*. Ma la conoscenza esatta di questo veleno la dobbiamo alle importantissime ricerche instituite l'anno scorso dai distinti signori dott. *Massimiliano Vintschgau* professore di fisiologia all'Università di Padova, e dott. *Cesare Piovene* di Vicenza, le cui risultanze furono comunicate all'Istituto veneto di scienze, lettere ed arti, come risulta dagli *Atti dell'Istituto medesimo*, vol. IX, serie III (¹).

I popoli selvaggi dell'America meridionale e del sud avvelenano le loro frecce col *woorara* o *curaro*.

La freccia avvelenata è per il selvaggio del nuovo mondo ciò che pel cacciatore e per il guerriero europeo è il fucile od altra simigliante arma da fuoco. Un Indiano diceva a Humboldt: « io so che i bianchi hanno il segreto di fabbricare una polvere nera che ha il difetto di fare un gran frastuono e per conseguenza, se il colpo fallisce, di spaventare e mettere in fuga gli animali: le frecce che noi fabbrichiamo di padre in figlio, intrise nel *curaro*,

(¹) *Esperimenti fisiologici su l'upas antiar*, Dissertazione del dott. CESARE PIOVENE; Padova, 1864. — Vedi l'*Estratto* del dottor FELICE DELL'ACQUA negli *Annali di chimica* del prof. POLLI; fascicolo di settembre 1864.

sono ben superiori a tutto ciò che voi, al di là dei mari, sapete fare: esse uccidono senza fare rumore e non tradiscono il luogo dal quale il colpo è partito. »

In generale i veri uomini naturali, cioè i primitivi d'America, sono abilissimi nel maneggio di queste armi; dalla destrezza ed agguistatezza con cui sanno lanciare una freccia dipende la sicurezza della loro vita e di ogni loro tesoro. Fino dalla più tenera infanzia si esercitano alla caccia con un piccolo arco e colle frecce che ricevono dal loro padre; ed avvi alcune tribù che scorrazzano le sponde dell'Amazzoue e del Napo, altre che infestano le inospite selve delle Guiane e le vergini foreste del Brasile, le quali salirono in grande rinomanza per la straordinaria abilità che hanno nel prendere di mira e colpire coi loro avvelenati dardi gli oggetti più piccoli e più lontani. — Questi proiettili, che silenziosi attraversano grandi spazi colla rapidità del baleno, sono scagliati mediante canne dette *esgrawatanas* o *sarbacana*, oppure a mezzo di archi chiamati *bodouques*, *bodoguèra* o *pucuna* dagli Xibáros. La *Sarbacana* serve a lanciare le piccole frecce fatte di legno di palma o *ciunta*, destinate alla caccia di piccoli animali, uccelli, ecc. L'arco è adoperato per spingere le frecce più grandi, le quali variano alquanto di dimensione a norma che sono adoperato per la caccia di grossi animali, per la pesca, o per la guerra; inoltre variano a seconda delle tribù a cui appartengono. La maggior parte dei selvaggi fabbricano queste frecce di *legno ferro* o *rosa silvestre*; esse terminano con una estremità assai acuminata e formata or da denti od ossa durissime d'animali feroci, or di selco o di altra simile pietra, ed ora da un semplice pezzetto di legno assai duro, a punta lanceolata, intorno la quale sono disposte altre piccole punte in direzione opposta, destinate a rendere vano ogni sforzo onde estrarre dalle carni l'intitto dardo. Esse misurano da cinque a sei piedi di lunghezza; a quelle da caccia i *Tupinamba* ci mettono

per ornamento all'altra estremità delle penne di *toucanos*. Merita poi d'essere notato che talune nomadi nazioni dell'America del sud stabilirono fra di loro la convenzione di escludere nei combattimenti ogni arma avvelenata, per cui i feriti si ristabiliscono facilmente in salute. Ciò torna in onore del genere umano, e mostra che il diritto delle genti ha le sue leggi immutabili conosciute perfino nel fondo delle foreste.

Gumilla e La Condamine (*Relation abrégée d'un voyage*, Paris, 1745) pretendono che questo uso sia generalizzato in tutte le nazioni selvagge d'America; mentre non mancano giammai d'intridere le armi nel poderosissimo veleno che sanno con finissima arte preparare, quando trattasi di soddisfare a qualche rancore od odio personale.

Questo loro veleno chiamato curaro è conosciuto in Europa fino dall'anno 1535, epoca in cui Diego de Ortaz, di ritorno dall'Orenoco, mandò alla Corte di Madrid varie frecce avvelenate assieme a molta polvere d'oro. Nel 1595 Walter Raleigh portò da quelle inospite regioni altre frecce avvelenate di curaro. Artieda e P. Acunja, che nel 1639 percorsero le rive del fiume Amazzone, parlarono nella relazione de' loro viaggi del veleno in discorso. Ma nulla di positivo si sapeva intorno le sue proprietà avanti le relazioni fatte da Humboldt, Kunt, Boussingault, Boates, Waterton, Richard, Schomburgh, ecc. La storia del curaro può essere quindi divisa in duo periodi: nel primo, che comincia pochi anni dopo che Pietro Alvarez Cabral approdò al Brasile, si constatò che il curaro è un potentissimo veleno dotato di straordinarie e meravigliose proprietà; è l'epoca in cui si fecero i più strani e fantastici racconti. Il secondo periodo, inaugurato da Humboldt, Boussingault, ecc. colle dotte relazioni de' loro viaggi, contiene numerosi lavori e risultanze di esatte ed importantissime indagini.

Io credo di poter affermare senza scrupolo di esagera-

zione che, fra i veleni, il curaro è quello che fu studiato dal più gran numero di scienziati. Moltiplici opere sortirono alla luce sopra questa interessante materia; Müller ne diede l'elenco nell'articolo *Worara* del dizionario enciclopedico pubblicato a Berlino. Così in Italia meritano particolare menzione quelle dell'immortale Fontana, poi le belle ricerche e pubblicazioni del Vella, del Polli, dell'Oehl, del Lussana, ecc. In Francia dobbiamo mettere alla testa di tutte quelle del celebre Claudio Bernard per le scoperte che ha fatto col curaro in fisiologia; subito dopo meritano d'essere ricordati i lavori di Alvaro Reynoso, che si è occupato principalmente delle proprietà chimiche del curaro e del suo contravveleno; indi quelli dei chiarissimi scienziati Vulpian, Martin-Magron e Buisson. In Germania dobbiamo citare i bellissimi ed interessanti studi degli illustri fisiologi Kölliker, Funke, Pèlikan, Bezele e Kühne.

C A P O II.

Natura del curaro e sua composizione.

Il curaro è una materia estrattiva, nera, resinosa, che si essica ed anche può rammollirsi all'aria, molto anara e solubile nell'acqua. Esso non trovasi nel commercio europeo a cagione dell'è infinite difficoltà e pericoli che s'incontrano onde mettersi in relazione coi selvaggi, i quali poi non accettano alcun traffico coi bianchi se non col mezzo di permuta. Qualche viaggiatore ebbe la fortuna di ottenere in cambio di uno specchio, o di una forbice o di un piccolo coltello, grandi quantità di curaro; altri invece a grave stento ne poterono acquistare un piccolo pentolino, e con non lievi sacrificj. Oltracciò molti Indiani sono di una astuzia e di una diffidenza straordinaria e danno, a vece di curaro, un altro veleno di frecce, atto

bensi a produrre la morte, ma che agisce d'una maniera ben diversa sugli elementi istologici animali: causa precipua, e non mai abbastanza avvertita, per cui sono divise le opinioni dei fisiologi sperimentatori.

Il curaro è preparato in zucchette, oppure in pentolini d'argilla; il primo proviene dalle provincie meridionali del Brasile; il secondo da quelle bagnate dai fiumi Napo e Amazzone, ed è il più forte.

Ad onta di serj e molteplici studj, malgrado le più accurate indagini, non si giunse ancora a scoprire la natura del curaro: è stato in tossicologia classificato d'unanime accordo quale uno fra i più potenti veleni e fu collocato allo stesso livello della stricnina e dell'acido idrocianico, ma ignorasi tuttora se esso è d'origine animale o vegetabile.

Bartholomeo de las Casas accenna, nel libro de' suoi viaggi, diverse qualità di veleno di freccio; una qualità più debole sarebbe composta di sangue di serpenti, che chiamano d'*aspide*, di gomma e di *mancenilla* (manzanillo?); ad una qualità più forte aggiungerebbero molte teste di formiche velenose. — Pare che queste due sorta di curaro siano quelle state portate in Europa da Reichenberg e Caldwell (¹).

Bancroft (*Histoire naturelle de la Guyane*, Paris) crede che questo veleno è estratto dal *nibbes*, che è una liana; distingue quello dei Ticunas, confezionato con trenta differenti specie di erbo, dall'altro degli Arrowaks nel quale entrerebbero denti e legati di serpenti velenosi. Egli e Schreber dicono che gli Accawaus impiegano nella confezione di questo veleno i seguenti ingredienti:

Radice di woorara	6 parti
Essenza di worba corbacoura.	2 »
Corteccia di couranabi	1 »
Radice di baketi e di hatchybaly	1 »

(¹) *Gazette médicale de Paris*, 1850.

Humboldt e Kunt esaminarono la pianta che serve agli indigeni dell'Esmeralda e dell'Orenoko per la preparazione del curaro; essi la collocarono nella famiglia delle stricnacee ⁽¹⁾.

Non molto tempo dopo Richard-Schomburgk rinvenne questo medesimo vegetabile nella Guiana lungo le rive del Pomeroon e del Sururu; il suo giudizio sulla natura del vegetabile è in perfetta armonia con quello emesso dagli illustri Humboldt e Kunt, e lo denominò *strychnos toxifera* ⁽²⁾. Riferisce che gli Indiani preparano il curaro colla corteccia e l'alburno (giovani germogli?) di esso e di altri vegetabili nelle seguenti proporzioni:

Plante urari (<i>strychnos toxifera</i>)	. 1000 parti
Yakki (<i>strychnos Schomburgkii</i>)	. . 120 »
Arimaru (<i>strychnos cogens</i>)	. . . 120 »
Tarireng?	 120 »
Wakarin?	 15 »
Tararimu?	 15 »
Muramu?	} in piccolissima quantità.
Manuca?	

Ridotti in minutissimi pezzi fanno cuocere il tutto in molta acqua per 48 ore di seguito; filtrano la decozione e la mettono ad evaporare al sole fino che acquista la densità di molle estratto; lo versano in vasi fatti di corteccia di zucca secca e lo espongono nuovamente al sole per ridurlo a consistenza del succo di liquirizia; coprono allora questi recipienti colle foglie di palma e li conservano per un tempo indefinito appesi nei luoghi possibilmente più asciutti ⁽³⁾.

⁽¹⁾ *Tableau de la nature* par Hoefler; tomo I, p. 222.

⁽²⁾ Vedi la sua descrizione nell'altra nostra Memoria retrocitata.

⁽³⁾ De Candolles, *Prodromes*, 1845, p. 16.

Più tardi Klotzsch descrisse dettagliatamente questa pianta (*Dictionnaire encyclopédiques des sciences médicales*, Berlin, 1847, tom. 36, p. 481. Articolo di Munter sul woorara, p. 468 a 500), alla quale Endlicher aveva già attribuito il principio tossico del curaro (*Enchiridion botanicum de Vienne*, 1841, p. 291).

Negli *Elemens de botanique de Moquin-Tandon* (Paris, 1861) leggonsi le seguenti notizie relative alle piante che entrerebbero nella composizione del curaro, le quali in parte concordano colle sopra riferite:

« Si ammette generalmente oggidì che il curaro sia principalmente tratto da una pianta della famiglia delle *Loganiacee*, e del genere *strychnos*, e precisamente dallo *strychnos toxifera*, che cresce alla Guiana, sulle rive del Pomeroon e del Sururu. Si fa un infuso colla corteccia tagliuzzata o macinata, si concentra il liquido, e si aggiunge un succo vischioso fornito da una pianta bulbosa, della *Muramu* secondo Schlomburgk, o *Kiracaguero* secondo Humboldt. Le osservazioni degli autori che dissero esservi introdotto anche il veleno di certi serpenti, le teste di rane, le formiche, ecc., non si confermano.

« Il curaro si prepara in zucchette o in pentolini di argilla di pasta fina e durissima. Nè dagli Indiani viene impiegata solo la pianta accennata, ma si estrae curaro anche da altre piante, per cui se ne distinguono tre specie divise:

1.° Il curaro dello *Strychnos toxifera* preparato dai Macusis, Arecunas e Wapisianas.

2.° Il curaro prodotto dal *Coccolus toxifera* e dallo *Strychnos Castelnau*, preparato dai Ticunas, Pebas, Yaguas e Orekones.

3.° Il curaro prodotto dallo *Strychnos cogens*, dal *Rouhamon guayanensis* e dal *Rouhamons*, preparato dai Guinani e dai Majongkongs ». (*Ann. di chimica applicata alla medicina*, Milano 1862).

Nell'anno medesimo il farmacista in capo della marina francese F. A. Vincent, pubblicò a Brest un opuscolo sui veleni dell'America meridionale; egli ha cercato di provare la grandissima differenza che passa tra il curaro di una tribù e quello di un'altra; però ha potuto riconoscere la presenza di sali stricnici in alcuni frammenti di curaro che ha analizzati.

De Paw (*Recherches philosophiques sur les Américains*, t. II, p. 308) ritiene essere ricavato il curaro da una liana con fiori a quattro petali di color giallo pallido, con piccoli semi ed un frutto di forma di pera.

Martins afferma che il curaro dell'Esmeralda sull'Orenoko, il wurari di Surinam e l'urari d'Yupurà contiene un unico principio attivo proveniente d'una stessa pianta stricnacea, mentre il veleno dei *Ticunas*, sarebbe preparato con una perispermica (*Cocculus Amazonum*, M.), la quale contiene, a quanto sembra, della picrotossina. Riferisce inoltre di altre tribù che impiegano, fra gli altri ingredienti, anche diverse sostanze animali.

Nel 1799 al 1804 l'Humboldt ha potuto assistere nell'Esmeralda alla confezione del curaro; ecco il racconto che ha fatto:

« Il giorno per questo destinato, i selvaggi vanno in traccia di una liana chiamata *bejuco de mavacure*; dopo ciò fanno festa e si ubbriacano. Allora il maestro del veleno si ritira solo, scortica i rami di bejuco, e dalla corteccia che vi è stata tolta, sprema il succo e lo getta in un filtro: reso il liquido limpido, lo fa cuocere fino a necessaria consistenza; vi aggiunge ancora un succo molto denso e viscido spremuto da un altro vegetabile denominazione *kiracaquero* o *maramù*, ed a questo punto, levata la mistura dal fuoco, prende una tinta nerastra, coagulandosi in una massa omogenea d'aspetto catramoso. »

Alcide d'Orbigny diede in seguito una analoga descri-

zione del modo col quale i selvaggi di quelle contrade preparano i loro veleni ⁽¹⁾.

Secondo *Gaudot* anche gli Indiani di *Messaya* confezionano il *curaro* di questa maniera; però, prima che si indurisca, vi lasciano cadere entro alcune gocce di veleno di temuti serpenti.

Waterton, che nel 1812 imprese un viaggio nelle contrade del *Démérari* e dell'*Essequibo*, asserisce « che gli Indiani *macussi* sono i più abili ad estrarre questo veleno vegetale, che indicano col nome di *curali*; nome che proviene da una liana del deserto e che costituisce il principale ingrediente della micidiale preparazione. Estratto il succo di un'altra radice amarissima e di alcune piante bulbose, vi uniscono anche delle sostanze animali, come formiche velenose, uncini macinati di serpenti labari, ecc. che tengono in serbo per tale occasione, e fanno cuocere il tutto a lento calore. Il miscuglio si fa con attenzione estrema e sembra che l'Indiano, lungi dal considerare questa manipolazione come un atto indifferente, lo consideri come un'opera di tenebre e mistero. Secondo l'opinione dei cacciatori ad *esgaravatana*, malgrado le possibili precauzioni, sconcerta sempre la sanità. Credono altresì che alla fabbricazione del *curali* presieda uno spirito maligno, tanto che non si permette né a donne, né a donzelle d'essere presenti per tema che il demonio non eserciti sopra di esse la sua influenza. Quando sono compite le diverse operazioni giudicate indispensabili, il liquore che ne risulta si presenta d'aspetto sciropposo, denso, di color bruno oscuro. Con questa sostanza intonacato la punta delle frecce, ed il *curali*, versato in un vasetto o in una zucca, si conserva diligentemente nel sito più asciutto della capanna. »

Dalla relazione di una spedizione al centro dell'America

(1) *Voyage pittoresque dans les deux Amériques*, 1835, p. 71.

del sud, fatta dal 1843 al 1847, guidata da Castelnau, apprendiamo che le tribù dei Ticunas, Pebas, Yaguas e Oreckones, abitanti dell'Ambyaca (nome che vuol dire *ri-
viera del veleno*) preparano il curaro senza alcuna so-
stanza animale, sorvendosi di due sole liane denominate
pani e *ramon*. — Io ho già fatto conoscere in altra scrit-
tura i caratteri botanici assegnati dal dottor Weddel a
questo due piante, la prima delle quali appartiene al ge-
nere *Cocculus* (*C. toxiciferus*, Wedd.), e la seconda forma
una nuova specie nel genere *Strychnos* (*S. Wedd. Castel-
nauana*). Milleroux ha annunziato nel 1858 che il curaro
proveniente dalla Guiana inglese (Indiens Accaways) è
costituito esclusivamente dal succo concentrato di qual-
che stricnacea, e non entrarvi veleni animali di veruna
sorte.

Anche Vulpian asserisce, che la materia tossica prin-
cipale del curaro proviene dallo *Strychnos toxifera*. Per
converso Rolin assicura non essere altro il curaro che
succo di rospo: ad un'epoca determinata dell'anno, egli
dice, gli Indiani vanno alla caccia dei rospi, armati di
lunghe bacchette di legno acuminate (*brochettes*), colle quali
li trafiggono di mano in mano che li trovano, facendo
ritorno con più di una infilzata di rospi per ognuno dei
cacciatori. Allora li dispongono in giro al fuoco di maniera
che possono sopportare l'azione senza pericolo di morire
abbrostoliti, ma bastevole a produrre un forte eccitamento,
sotto la di cui influenza trasuda dalla loro pelle un umore
che viene diligentemente raccolto con spatole di legno
e conservato in piccoli vasi di terra. Le frecce che si
vogliono avvelenare sono allora intrise in questo succo di
rospo, indi poste a seccare al sole infisse per l'altra estre-
mità in grandi pallottole di terra creta. (*Leçons sur les
effets des substances toxiques et médicamenteuses; par
Claude Bernard*).

Voi vedete, o signori, che la narrazione di Rolin ag-

giugne credito a quella fatta a me nel 1857 da un *Botocudo* della tribù di *Endgekermung* che diedemi ospitalità una notte, quando andai alla festa di Ayuruoka nella provincia di *Minas Geraes* nel Brasile. Solamente i *Botocudos* vi aggiungono la radice di una pianta chiamata *timbò*; e ciò merita di essere notato, trovandosi questo vegetabile registrato nella Flora brasiliana quale energico veleno narcotico-acre.

Il timbò (*Paullinia pinnata*) costituisce un genere della famiglia *Sampindacee*, comune in tutto il Brasile. I Portoghesi l'hanno in gran pregio come medicamento d'applicarsi per uso esterno contro i dolori addominali, le idropisie in genere, ecc. Negli *Annales du Museum national d'histoire naturelle*, 1804 trovasi una completa monografia, scritta da quel grande botanico che fu Jussieu, intorno a 21 specie di timbò fino allora conosciute; fra le quali vi è quella più comune al Brasile diligentemente descritta da Commerson, e che ho già fatto conoscere nell'antecedente lavoro. Ecco i caratteri fisici principali e le proprietà medicamentose attribuitegli da Chernoviz (1):

« A casca da raiz de timbò tem 3 a 6 linhas d'espessura, amarello-rosada por fora, amarello por dentro; cheiro aromatico, agradável, semelhante ao do almiscar ».

« Esta casca é narcotica e acre; em alta dose é venenosa. Sua infusão empregase exteriormente como calmante. Faz-se com ella e com q. s. de farinha de linhaça, uma cataplasma que se applica sobre o lugar doloroso. Esta infusão prepara-se com 16 onças d'agua fervendo e macia onça de casca da raiz de timbò. As cataplasmas de timbò produzem as vezes uma erupção pustulosa na pelle ».

Io penso essere molto verisimile il fatto che a confe-

(1) *Formulário ou Guia Médica*; por PEDRO LUIZ NAPOLEÃO CHERNOVIZ. — Rio Janeiro, 1852, terceira edição.

zionare il curaro i Botocudos vi mettono anche il timbò; e questa mia opinione è in certo modo avvalorata dalla conoscenza che abbiamo intorno gli ingredienti adoperati dagli schiavi Africani per la composizione dei loro *feitiços* (veleni), nei quali entra in gran copia la radice di timbò. Io ebbi più volte occasione di esaminare questi ingredienti e di udire la confessione di vari schiavi rei di veneficio: da ciò ho dovuto convincermi che la corteccia della radice di timbò è la materia tossica principale del feitiço; finalmente grattugiata la mettono in macerazione nella *cachaça* (spirito di canna di zucchero) unitamente ad una certa quantità di *lampiri* a grandi ali o *coleotteri luminosi* (*Pyrophorus noctilucus*), a teste di serpenti velenosi o *cobras jararacas* e *urutus* (*Bothrop*, *trigonocephalus*, *jararaca* D.) e ad una piccola dose di fondo di pipa (*pito de cachimbo*). Dopo otto o dieci giorni decantano il liquido e lo conservano in recipienti di grosso vetro colorato: poche gocce di esso versate in qualche infuso di coca, di caffè, di mathe, o di thè, bastano per uccidere un uomo in meno di un'ora.

Claudio Bernard ottenne non a guari da Tulasne, professore al *Museum d'histoire naturelle*, tre piccoli frutti della *Paullinia cururu*, e fattone estratto, fece con questo degli esperimenti sulle rane. Egli trovò l'estratto dotato di grande potenza vengica, e capace di produrre la morte con sintomi simili a quelli determinati dal curaro (*L'Abbeille Médicale*, N. 28, 1865).

È però generale l'opinione che il principio attivo del curaro sia devoluto all'estratto di qualche pianta del genere *strycnos*. Qui giova ricordare l'osservazione che fece il sig. Bureau colla sua bellissima tesi stampata a Parigi nel 1856, intorno l'influenza che può esercitare il clima sulla costituzione chimica e sopra gli effetti fisiologici delle stricnacee. Egli dice che gli stricnici a *stricnina* sono dell'antico mondo, mentre le stricnacee a *curarina* ap-

partengono al continente americano. — Le stricnacee a curarina sono: la *strychnos toxifera* e la *strychnos cogens* (Guiana inglese); la *strychnos guianense* (Guiana francese), e la *strychnos castelnoeana* (Alto Amazzone). (*Thèse présentée à la faculté de médecine de Strasbourg*, par Alphonse Dieu; 1863). — Il sig. Bureau ha, se non altro, il merito d'aver condotto la quistione sopra di un terreno affatto nuovo. È possibile però che il clima possa esercitare un' influenza tanto grande sugli *stricnici* da cangiarne siffattamente le proprietà chimico-fisiologiche? è possibile cioè, che, mentre la *falsa-angustura* della *strychnos nuxvomica*, che la *strychnos ignatii*, che cresce a Manilla e che dà la maggior parte della stricnina, uccidono un grosso mammifero presi internamente a pochi centigrammi, siano necessarij non meno di 4 grammi d'estratto di *strychnos Tiente Lesch* (*Upas Tijetteck* o *Upas Radja*), di *strychnos cogens* (*Arimaru*), ecc. per avvelenare un cane di media taglia?

È vero che in una medesima famiglia di piante vi possono essere alcune specie dotate di proprietà opposte le une alle altre; ma io amo meglio di credere che una sola specie di vegetabili può contenere diversi principj tossici, e, per non citare che un solo esempio, porto quello dell'oppio che mentre proviene da un' unica pianta (*Papaver somniferum*), arricchisce la farmacologia di sei preziosi alcaloidi (morfina, codeina, narceina, narcotina, papaverina e tebaina), ciascuno dei quali gode di proprietà ben distinte e di un' azione sull' economia animale affatto speciale.

Del resto a voler giudicare tale questione non vi sarebbe che un solo mezzo; quello di procurarsi i vegetabili in natura e preparare gli estratti onde istituire sugli animali delle esperienze comparative. Ma io dovrò fra poco ritornarvi sopra un' altra volta, e lo farò con una esposizione critica ben più severa e con argomenti di fatto.

Intanto dal brevemente esposto rilevasi che il processo di preparazione e la composizione del curaro sembrano variare a seconda dei costumi e delle abitudini che caratterizzano le molteplici tribù selvaggie del nuovo continente. Laonde è molto probabile che esista una qualità di curaro confezionata esclusivamente con sostanze animali, un'altra qualità preparata puramente con sostanze vegetabili, ed una terza composta con elementi ~~tolti~~ dall'uno e l'altro regno organico.

CAPO III.

Effetti del curaro.

Io non mi starò, o signori, a tesservi cronologicamente la Storia di tutto quanto si è detto di meraviglioso, di straordinario ed anche di vero intorno le proprietà di questo terribile veleno. Ciò mi trarrebbe troppo in lungo e non saprei se con qualche vantaggio: altronde un sunto l'abbiamo pure esposto io e Dell'Acqua nel nostro lavoro, compendiando ciò che di più attendibile riferirono ~~gli~~ storici ed i viaggiatori; ad esso può far capo chi bramasse attingere maggiori notizie. — Non voglio però trascurare questa opportunità per mostrarvi con un esperimento facile, ma altrettanto chiaro e decisivo, la poca attendibilità in cui debbonsi tenere i racconti che ci pervengono degli Indiani. Ricorderete, o signori, che Alonzo Martinez, Artsinck, Salvatore Giulio ed altri illustri scienziati e viaggiatori, asseverarono che il potere mortifero del curaro si estende, non solamente sopra tutte le classi del regno animale; ma anche sui vegetabili; che anzi i selvaggi popoli, onde misurare la potenza tossica di questa droga, lanciano una freccia in essa intrisa contro un qualche albero, e giudicano che il curaro ha il grado voluto d'energia, se l'albero muore. Nulla di più facile di, cerziorare coll' esperimentazione un tale asserto:

Ho ripetuto l'operazione già da me e dal collega Dell'Acqua eseguita due anni or sono sopra di un *heliantus annuus* (tornasole) e di un *amygdalus persica* (pesco) infiggendo in quello una freccia della tribù degli Orekones, in questo un'altra da noi preparata col curaro della tribù dei Ticunas. Le frecce questa volta da me impiegate provenivano dalla tribù degli Yaguas, e l'innesto fu praticato sopra un robusto verbasco (*Verbascum thapsus*. Linn.), una rosacea selvatica (*Rosa canina*) ed un rosmarino (*Rosmarinus officinalis*).

L'esito corrispose pienamente alla mia aspettativa. Esaminando le pianticelle dopo 10 o 12 giorni trovai, che le ferite praticate per l'inserzione dell'avvelenato dardo, si erano alquanto dilatate; i margini si presentavano grossi, callosi, aridi ed arrovesciati all'indentro; al disotto dell'utera vi erano diverse escoriazioni lineari prodotte dallo sgocciolare di parte del veleno scioltesi negli umori della pianta medesima: ma nessun indizio ho potuto rilevare in esse di soffrimento generale. Ormai sono trascorsi sei mesi e si mostrano sane e piene di vita.

Consimili risultamenti ottenne il Bernard; di più, egli ha fatto germogliare dei grani in una soluzione acquosa di curaro, i quali si svilupparono regolarmente come all'infuori di questa influenza. Egli ha anche ripetutamente innaffiato varie pianticelle con acqua curarizzata senza che queste mostrassero di soffrire.

Un altro errore, che merita di essere avvertito, è quello di credere che il curaro procura una morte dolce e tranquilla. In questo errore fu indotto Humboldt dai racconti che gli fecero gl'Indiani di varie tribù; ma ormai è noto, come più avanti avrò l'onore di dimostrarvi, che una tale morte è invece accompagnata da patimenti i più atroci che l'immaginazione dell'uomo può concepire.

Non voglio infine soprassedere al fatto che ha colpito di stupore tutti quelli che hanno cominciato a studiare il

curaro, cioè che questo veleno può essere inghiottito senza alcun inconveniente, mentre introdotto direttamente nel sangue o per una piaga, o per inoculazione ipodermica, o per iniezione nelle vene, produce rapidamente la morte.

Nessuno ignora che una tale proprietà è giustamente quella attribuita a tutti i veleni d'origine animale (veleno di vipera e di altri serpenti, veleno di rospo, di formiche, ecc.); ma sono egualmente a tutti note le famose esperienze del celebre Fontana, il quale per il primo seppe dimostrare in modo ineccepibile l'inesattezza di un simile enunciato quando lo si volle porre come legge assoluta e generale.

Il curaro preso internamente può produrre micidiali effetti; però ne occorre una quantità grandissima, ed io dimostrai sperimentalmente che questa quantità è 133 volte più grande di quella trovata mortale per via ipodermica.

Ciò varrebbe fisiologicamente di prova essere il curaro veramente un veleno animale, o quanto meno di natura mista; spiega inoltre come le carni degli animali venuti per esso a morte possono essere mangiate senza alcun pericolo, ed aggiunge credito alle asserzioni di Gondot e di altri viaggiatori che, cioè, il curaro è preso internamente dagli Indiani quale rimedio efficace per combattere certe malattie del ventricolo e del sistema nervoso.

Ma questo è argomento sul quale dovremo più tardi ritornare, studiando sotto varj punti di vista, le proprietà fisiologiche di questo veleno. Allora, soltanto allora potremo sperare di giungere a conoscere qualche cosa di positivo sulla natura e diverse proprietà statele attribuite. Intanto compiacetevi, o signori, di seguirmi colla vostra mente in un altro ordine di ricerche, non meno importante, qual'è quello de' suoi caratteri chimici.

CAPO IV.

Proprietà fisiche e chimiche del curaro.

Perchè il curaro possa salire a quel grado di apprezzamento che ben a ragione può aspirare nel campo pratico della terapeutica e meritarsi ognor più la confidenza dei clinici, è necessario conoscerne bene a fondo le proprietà chimiche, onde poter con sicurezza governare, accelerando o sospendendo, i suoi effetti a norma delle indicazioni prevedibili od improvvise, che possono presentarsi lungo il decorso di una data malattia.

Il curaro è una materia d'apparenza resinosa, di color nero, a spezzatura lucente, quando è ben secco, di consistenza ceracea nella stagione piovosa; il sapore è amarissimo, senza essere nè acre nè piccante; non ha quasi odore allo stato naturale, ma riducendolo in polvere o sciogliendolo nell'acqua o nell'alcool emana un forte odore viroso disagiatareale assai; calcinato con un po' di potassa manda un odore più acuto e di natura empireumatico. Il curaro è solubile nell'acqua, nell'alcool ed in tutti i liquidi animali; la bile cistica lo scioglie con qualche difficoltà. Contiene però delle particelle insolubili, le quali cadono al fondo; esaminati questi corpicciuoli al microscopio si riconobbero per grani d'amido, avanzi di vegetabili, ecc. La soluzione acquosa è dapprima torbida e di color rosso carico, poi chiara e di un rosso mattono molto intenso: coll'acido nitrico dà una soluzione di color rosso vivo, che ben presto si imbruna. Non è solubile nell'etere, nell'essenza di terebentina, nell'acido gallico e nei gallati; tutte queste sostanze ed il tannino lo precipitano, quando trovasi sciolto nell'acqua o nell'alcool. Il precipitato è di un bianco paglierino, solubile negli acidi. — Gli alcali e gli ossalati alcalini non lo precipitano.

Il curaro è avidissimo dell'umidità; ma questo carattere non è comune a tutte le varietà di questo veleno. Quello favoritomi nell'anno 1862 dall'illustre geografo Gaetano Osculati, proveniente dalle regioni equatoriali dell'America e confezionato dagli Oreckones e dagli Yaguas, come pure l'altro della medesima provenienza, a me gentilmente donato dai nobili ed egregi fratelli Turati, non diedero mai segnale di sentire l'influenza delle circostanze esterne: mentre quello che lo stesso sig. Osculati diede al chiarissimo sig. professore Patellani nell'anno 1849, confezionato dai Ticunas, era dotato di proprietà igrometriche pronunciatissime; bastava toglierlo all'evaporazione naturale, chiuderlo in un vaso a tappo smerigliato, perchè tosto divenisse molle, liquefacendosi alla consistenza del miele, e colla medesima prontezza e facilità, esposto all'azione immediata dell'aria secca, ritornava allo stato perfettamente solido.

Si erede generalmente che l'umidità influisca potentemente sul curaro, privandolo delle sue proprietà venefiche. Dicono che gli Indiani di Ambyaca e quelli dei paesi meridionali del Brasile, conservano il curaro nei luoghi più asciutti delle loro capanne e di tanto in tanto appendono i recipienti colmi di veleno in vicinanza al fuoco. Sembra che Fontana, Müller, Humboldt, Watheaton e Roulin prestassero fede a queste relazioni, dacchè ebbero a dichiarare che l'influenza dell'umidità vale a diminuire la potenza venefica del curaro.

Son note le conclusioni alle quali siamo addivenuti io e Dell'Acqua in seguito agli studi fatti intorno l'influenza che lo stato igrometrico dell'aria può dispiegare sul curaro. Il Ticunas favoritoci dal suddato prof. Patellani, fu lasciato nel laboratorio anatomo-fisiologico della scuola per il lungo lasso di tempo di quasi 14 anni; non tenendo calcolo delle vicissitudini atmosferiche, alle quali deve di necessità essere stato esposto anteriormente all'epoca in cui l'Osculati lo portò in Europa, giova avvertire che il pre-

detto locale della nostra scuola è umido assai ed esposto a frequenti variazioni di temperatura, talmente che si era rammollito al grado di consistenza siropposa. Ebbene, essiccato questo curaro all'aria per evaporazione naturale, ed *assaggiato fisiologicamente*, lo abbiamo riscontrato di una energia tossica grandissima e superiore a tutte le altre qualità di curaro. — Una soluzione acquosa di Oreckones da noi preparata, dopo otto mesi possedeva in alto grado le normali sue proprietà venefiche. Laonde abbiamo detto, che « le proprietà tossiche del curaro non sono menomamente affievolite dall'umidità, quantunque questa possa indurre in esso un cambiamento di stato, cioè passare dallo stato solido al liquido e viceversa. »

Arrogì che lo stesso Bernard ⁽¹⁾ ebbe occasione di conservare per oltre dieci anni alcune dissoluzioni di curaro, nelle quali nacquero perfino delle muffe: il liquido era un poco sbiadito, ma le proprietà tossiche esistevano ancora come per lo innanzi.

Infine, se lo desiderate, o signori, io posso rendervi testimonii di una facile e convincente prova. Io conservo da due anni una soluzione esattamente titolata di Oreckones e di Ticunas; prendo con un ago d'innesto una piccolissima e determinata quantità di uno di questi liquidi e l'inoculo sotto la pelle di una rana; scioglio al momento nell'acqua una equivalente dose dello stesso veleno, ne prendo coll'ago una eguale quantità e la depongo nel cellulare di un'altra rana. Tanto l'uno che l'altro rettile, nello spazio di quattro minuti, sono avvelenati e muojono nello stesso momento; i nervi dei loro cadaveri rispondono ai cimenti elettrici nel modo istesso, esattamente identico.

Il curaro conserva le sue qualità venefiche per un tempo

⁽¹⁾ *Revue des cours scientifiques de la France et de l'étranger*: N.° 21, 1865.

indeterminato, e non le perde neppure a contatto di materie animali in putrefazione. Ignorasi l'epoca in cui venne dai selvaggi confezionato il suddetto Ticunas; è lecito però di supporre, che allorquando passò nelle mani del nostro Osculati, esso poteva ben contare degli anni di esistenza, dappoichè è noto che gli Indiani preparano i veleni solamente a certe epoche lontane una dall'altra ed in grandi quantità. Eppure, non solamente esso godeva di una pronunziata azione venefica e tale da superare quella delle altre sorta di curaro, ma non la perdette nemmeno dopo essere stato esposto all'azione di sostanze animali in putrefazione. Studiando l'influenza di questo veleno sui processi di dissoluzione organica e sui fenomeni della contrazione idiomuscolare, aveva da 20 giorni ucciso un cagnolino con una forte dose di Orackones messo sotto la pelle; conservandone ancora il cadavere, sebbene in preda di avanzata e generale putrefazione, raccolsi alcune goccie di linfa e di sierosità dalla ferita per la quale aveva introdotto il veleno. Ebbene, scalata la pelle di una rana colla punta di una lancetta tuffata in questo liquido, essa morì quasi istantaneamente: iniettai il rimanente liquido nel cellulare di un gatto, e prontamente fu colpito da morte.

Voi però, o signori, ben a ragione potete diffidare del valore di questi esperimenti, voi che sapete potere da per sé stessi i liquidi septici inoculati nell'organismo sano determinarne rapidamente la morte, come ebbero, fra gli altri, a dimostrarlo con splendide prove e faticosi studj i benemeriti e chiarissimi signori dottori Quaglino e Manzolini (*Ann. univ. di med.* vol. 128). Ma io vi prego di considerare che la fenomenologia dell'avvelenamento curarico si presenta sotto tali modalità, porta seco tali distintivi, offre insomma tali e tanti caratteri da essere tostamente riconosciuto e, direi quasi, che non è possibile uno sbaglio. E quei sintomi speciali, esclusivi, patognomonici, io li riscontrai tutti tanto nella rana che nel gatto.

Tuttavia, a togliere ogni dubbio nell'animo vostro, ho in serbo un altro argomento quale da nessuno saprebbe essere infirmato. Ascoltate:

La mattina del giorno 20 maggio 1864, presi alcuni pezzettini di curaro e li conficcai profondamente in una fettuccia di carne di cavallo già in via di putrefazione. Allorchè la decomposizione di questa carne fu completa (15 giorni dopo), la trattai coll'alcool assoluto per sciogliere il curaro e precipitare possibilmente le sostanze albuminose e gelatinose; decolorato il liquido col carbone animale, e filtrato, lo distillai per ricavarne l'alcool; il residuo, ridotto a stretta consistenza estrattiva col calore, ha servito alle seguenti esperienze:

Esperimento 1.^o — 6 giugno del 1864. — Praticata un'incisione alla pelle del fianco destro di un cane di media taglia, introdussi nel cellulare centigrammi tre di questo residuo: cucita la pelle, l'animale fu posto in libertà. Dopo 12 minuti il paziente diviene inquieto; guarda dintorno pauroso; gli arti anteriori son presi da tremiti, indi da paralisi, la quale invadendo rapidamente anche il treno posteriore, getta stramazzone a terra la povera bestia. Emette poche feci, minghe, e sembra morto: *sente, ode, vede; ma è incapace del più piccolo movimento*. La respirazione si rallenta, ed in capo a mezz'ora cessa di vivere.

Esperimento 2.^o — 6 giugno, id. — Inserzione ipodermica di centigrammi due di detta materia estrattiva eseguita in un cane della medesima grandezza. Dopo 25 minuti manifestasi un grave avvelenamento con paralisi generale. Un quarto d'ora più tardi legger miglioramento; dopo due ore il paziente è perfettamente riavuto.

Esperimento 3.^o — 6 giugno, id. — Introduco nell'ano di una rana la punta ottusa di un ago intrisa nella suddetta materia; scalfisco la pelle di un'altra rana e nella ferita depongo un globetto dell'ottenuto residuo. Dopo 10 minuti sembrano morte: aperte, il cuore batte ancora. I nervi

ischiatrici ed il midollo spinale, tanto dell' una che dell' altra rana, non rispondono agli eccitamenti elettrici.

Questi sintomi e questi fenomeni cadaverici non lasciano dubbio sulla causa che trasse a morte gl' indicati animali; essi perirono sotto la potenza venefica propria del curaro, e più facilmente vi arrenderete a questa persuasione, o signori, allorchè entrerete con me nello studio fisiologico di questo veleno. Intanto sappiate che la dose mortale del curaro adoperato per questi esperimenti è precisamente di 3 centigrammi, che quella tollerabile colla vita è di 2 centigrammi pei cani di media taglia. Ciò vuol dire che il *residuo* ottenuto era *puro* curaro.

Il modo col quale è dai selvaggi confezionato questo veleno, ci faceva prevedere che il calore non valesse ad alterare le sue proprietà. A tradurre in certezza il presupposto istituii il seguente

Esperimento 4.^o — 3 febbraio, 1865. — Sciolgo centigrammi 6 di curaro in 20 grammi d'acqua; divido il liquido in due parti uguali; una di esse la faccio bollire per alcuni minuti alla lampada e, raffreddata, l'injetto colla siringa di *Pravaz* sotto la cute di un cane inglese. L'altra metà del liquido rimasto, l'injetto, nella stessa maniera, ma senza esporla all'azione del calore, nel cellulare di un secondo cane d'identica taglia. Dopo 15 minuti insorgono sintomi violenti d'avvelenamento nei due pazienti: mezz' ora più tardi cessano questi contemporaneamente di vivere.

C A P O V.

Reattivi del curaro.

In una nota comunicata da Pelikan all'Accademia delle Scienze di Parigi nella seduta del giorno 9 marzo 1857 (*Gazette médicale de Paris*, 27.^{me} année; 3.^a serie), è

detto che le reazioni del curaro sono presso a poco le medesime che per la stricnina, tranne che per quest'ultimo alcaloide sono meno costanti. L'acido solforico col cromato di potassa, o col ferro-cianuro di potassa, o col perossido di piombo, producono bellissime colorazioni rosse. Il cimento galvanico è pure un sensibilissimo reattivo, come per la stricnina.

L'illustre professore Giovanni Polli ha confermato con assennate esperienze quanto il Pelikan ebbe ad esporre (*Annali di chimica*, 1860). Indi volle studiare le differenze fra le reazioni del curaro e quelle della stricnina, « onde trovare un mezzo acconcio a distinguere l'una dall'altra queste sostanze, che spiegano effetti così opposti sull'organismo animale ». Gravi difficoltà dovette vincere l'illustre chimico presentando le reazioni del curaro differenze di tempo e di gradazioni facilmente modificabili ora dalle quantità del reattivo, ora da quelle del veleno, ora dalle sostanze che accidentalmente possono inquinare quest'ultimo, talchè quelle reazioni, appunto perchè instabili, non possono costituire una sicura guida per diligenti ricerche. — Persistendo tuttavia ne' suoi studj giunse a trovare nel *solfato manganico acido* « un reattivo non solo estremamente sensibile pel curaro, ma anche differenziale per distinguerlo dalla stricnina. Basta versare una goccia di soluzione di solfato manganico sopra una bianca superficie, per es. un piattello di porcellana, e quindi toccarla con una particella piccolissima di curaro, perchè tosto una magnifica colorazione violetta da quel punto si diffonda in tutta la goccia e si mantenga per parecchie ore, finchè poi diventa rossa e finalmente aranciata. — Si può anche allungare con acqua il solfato manganico sino a non averlo più che di una lieve tinta rosea, e quindi aggiugnervi un po' di curaro perchè il vivissimo colore violetto tosto appaja. — Il medesimo intensissimo coloramento si ha con una minima quantità di soluzione acquosa, alcoolica o ete-

rea di curaro, o anche di quella parte di curaro che rimane *insolubile* in detti menstrui. — La stricnina trattata col medesimo reattivo e nei modi indicati non presenta alcun coloramento analogo. Il solfato manganico può dunque servire non solo a scoprire minime tracce di curaro, ma anche, come reattivo differenziale, a distinguerlo dalla stricnina ».

Il sullodato prof. Polli ottiene il *solfato manganico acido* « riducendo in polvere fina l'ossido nero di manganese e facendolo digerire a blando calore coll'acido solforico concentrato, quindi decantando e filtrando sull'amianto. È una dissoluzione di color rosso-viola, che si fa rosea diluendola con acqua. Questa dissoluzione non può essere neutralizzata, nè ridotta a cristallizzazione. Coll'ebollizione si decompone e si converte in solfato manganoso, incolore » (*Annali di Chimica*, 1862).

L'egregio sig. prof. Giovanni Giorgini di Parma in una lettera diretta al chiarissimo prof. sig. dottor F. Lussana (« Passaggio del curaro nella bile degli animali con esso avvelenati ». — *Annali di Chimica*, 1865), ha trovato di fare alcune osservazioni in ordine alla preparazione del reattivo manganico in discorso; « osservazioni le quali, dice il Giorgini, sebbene non dissimuli di riconoscere di non grande rilievo, tuttavia io porto opinione che possano servire di schiarimento al metodo forse troppo ristrettamente portato dal Polli nella nota postergata al ricordato suo lavoro, offrendo così a chi s'accingesse ad una tale preparazione il mezzo sicuro di evitare degli abbagli, che forse potrebbero prendere senza di esso ».

Gli appunti critici del sig. Giorgini sembrano a me di molta importanza e dettati, come sono, con profondo convincimento e dignitosa maniera, meritano che io ve li faccia conoscere, o signori, nella loro integrità:

« Egli è certo, dice il Giorgini, che si ottiene solfato manganico facendo reagire a mite calore (60° a 80° del

termometro centigrado) l'ossido nero di manganese finalmente polverizzato (ho agito su una parte in peso) coll'acido solforico concentrato (4 parti); ma filtrando, dopo il contatto di circa un pajo d'ore delle sostanze sull'amianto, vidi con sorpresa, anzichè scolare la combinazione solubile rosso-viola di solfato manganico, passare dal filtro poco liquido, denso ed incolore, che ebbi poi a riconoscere per ischietto acido solforico. Allora esaminato bene il magma di colore cupo che rimaneva sull'amianto, lo potei scorgere ad occhio nudo, e meglio poi ad occhio armato di lente, formato di finissimi cristalli mammellonari, che supposti essere il desiderato composto manganico. Infatti trattatolo a freddo con discreta quantità di acqua distillata, comparve immediatamente un arruginamento sebbene lordo nel matraccio, e filtrando per vetro pesto, si aveva il liquido ben chiaro, e colla tinta e proprietà accennate dal professor Polli. — Non è dunque nel liquido che passa per l'amianto, ma nella materia poltacea, la quale sopra vi rimane, che si deve cercare il solfato manganico.

» Questo poi nella concentrazione che acquista sortendo dalle manipolazioni del metodo ora descritto, è il più acconcio ad indicare la presenza del curaro. Basta versarne alcune gocce in piattellino di porcellana od in vetro d'orologio, estenderle in larga superficie muovendo per ogni verso il piattellino stesso colla mano, poi lasciarvi cader sopra nel mezzo mercè di una pipetta una sola goccia curarica, per vedere la magnifica tinta violetto-purpurea, la quale, all'istante, si propaga per tutta la massa.

» Vale pure ad offrire la detta colorazione purpureo-violetta, il solfato manganico allungato con molt'acqua distillata, tanto d'averne una tinta rosea, o direi meglio vinosa. Ma in questo caso bisogna avvertire che la diluizione del solfato manganico va operata all'atto stesso in che il reattivo dev'essere impiegato, imperocchè io ho bene

constatato che una allungatissima soluzione di solfato manganico dopo pochi minuti s'intorbida, quindi depone una materia bruniccia insolubile, ed il liquido resta quasi in totalità decolorato, nè più in allora si presta alla reazione ».

Io non voglio entrare, nè saprei essere giudice, in una questione essenzialmente di biologia chimica. Quello che posso affermare si è, che il *solfato manganico acido* da me usato nelle mie ricerche sul curaro è stato preparato col metodo indicato da Polli, in parte dall'esperto chimico signor Carlo Formaggia, ed in parte dall'egregio collega in chimica signor dottore Enrico Vietti; e tanto l'uno che l'altro ha sempre servito egregiamente nelle mie indagini, dando costantemente fedeli e marcate reazioni. Nè lascerò di osservare che lo stesso Giorgini riconosce nel reattivo del Polli *il più sensibile dei reattivi del curaro*, e rende un giusto tributo di onoranza ad una delle nostre celebrità milanesi, colle seguenti parole: « resta confermata (nè d'altronde se ne doveva dubitare) la squisitezza, e però anche la loro attendibilità nell'analisi, de' mezzi raccomandati dal sullodato professore (il Polli) per mettere a nudo la presenza delle quantità, *eziandio piccolissime*, del veleno americano nelle ricerche analitiche ».

Fra le migliori sostanze che somministrano marcate reazioni nelle ricerche degli alcaloidi velenosi, si proclamò per ultimo l'acido fosfomolibdico e l'iodi-idrargirato potassico. I chiarissimi signori dottori prof. Alfonso Cossa ed A. Carpené ⁽¹⁾ hanno messo in rilievo varj inconvenienti che rendono di difficile applicazione il primo di questi reattivi proposto da *Sonnenschein*; inconvenienti de' quali va esente l'ioduro di mercurio e di potassa, come lo pro-

⁽¹⁾ *Appendice medico-legale della Gazzetta medica Italiana-Lombardia*. Luglio, 1863.

vano i lavori di *Winkler, Nessler, Planta, Grove, Valser e Mayer*.

Le belle ricerche sperimentali intraprese dai due sudati chimici italiani sull'uso del reattivo mercurico-potassico, che li condussero alla scoperta dei mezzi onde constatare nelle materie sospette la presenza dei principali alcaloidi velenosi, siccome la brucina, la morfina, la codeina, la narcotina, l'atropina, la veratrina e la stricnina, e riconoscere perfino la natura del veleno, hanno fatto nascere in me la voglia di tentare questo reattivo nella ricerca della curarina. Eccovi, o signori, in due parole il metodo semplicissimo al quale mi sono attenuto in questa operazione:

In un mezzo bicchierino di acqua distillata lascio cadere entro alcune gocce di soluzione acquosa di curaro sufficienti a colorire leggerissimamente in rosso il menstruo. Dopo 24 ore, non essendosi formato alcun deposito al fondo del bicchiere, vi aggiungo qualche goccia di joduro mercurico potassico: ottengo nessun cangiamento di colore, nessun precipitato. Però dopo alcune ore si deposita al fondo una sostanza melmosa, grigiastra: esaminata al microscopio, ad un ingrandimento di 320 diametri, non trovai traccia alcuna di cristallizzazione; era un composto di granulazioni amorfe, di color rosso cupo.

Fallito quasi interamente questo primo tentativo, diedi mano al seguente:

In un mezzo bicchierino di acqua distillata sciolgo alcune gocce d'iodi-idrargirato potassico, poi vi lascio cadere entro qualche goccia di soluzione acquosa di curaro. Immantinente si formano delle nuvolette o fiocchi bianco-cerulei, i quali si depositano al fondo del recipiente: agitando il liquido esso prende una tinta cerulea uniforme, e lasciato in riposo si forma lentamente un precipitato di colore bianco sporco. Dopo 24 ore il deposito conserva senza modificazione il suo colore primitivo: esaminato al

microscopio, al medesimo ingrandimento di 320 diametri, non ho potuto ancora qui constatare alcun principio di cristallizzazione.

Dunque l'oiduro mercurico-potassico è un reattivo eccellente del curaro, ed in alcune circostanze più sensibile e fedele dello stesso solfato manganico acido, come avrò campo di dimostrarlo più avanti, quando però si abbia l'avvertenza di adoperarlo nella maniera da me indicata.

CAPO VI.

La curarina.

Fin dai primi momenti che il *curaro* fu conosciuto, e studiato dagli uomini della scienza, arrise ad alcuni il pensiero che per avventura potesse quel veleno diventare argomento di salute nel campo della terapia, e fu conseguente il bisogno di ricercare se mai da quella droga fosse stato possibile di estrarne il principio attivo onde rendere più facile e più sicuro il suo uso nelle applicazioni terapeutiche.

Le prime ricerche fatte a questo soggetto son dovute a Boussingault e Roulin⁽¹⁾, i quali con indefessi studj poterono scoprire ed isolare il principio attivo del *curaro* e vi imposero il nome di *curarina*.

Poi vennero quelle fatte da Pelletier, Potroz, Trapp, Hammond, Mitchell e qualche altro; ma nessuno è pervenuto a far cristallizzare la *curarina*, nè i sali nella cui costituzione essa entra.

Il Nysten nel suo *Dictionnaire de Médecine* accenna al principio attivo del curaro considerandolo come un vero *alcaloide* e lo descrive un principio incristallizzabile, giallo, deliquescente, che essicca come vernice, amarissimo ed at-

(¹) *Annales de chimie et de physique*, 2^e serie, T. 39, p. 24.

tivissimo: al fuoco somministra dei prodotti azotati: satura gli acidi.

Per separare il principio attivo del curaro *Boussingault* e *Roulin* trattarono a più riprese il veleno americano, ridotto in polvere, coll'alcool bollente. La tintura alcoolica è stata evaporata, ed il residuo dell'operazione trattato coll'acqua ha lasciato un piccolo deposito d'aspetto resinoso bruno, insolubile nell'acqua. La soluzione bruna, chiarificata col carbone e trattata coll'infusione delle noci di galla, ha dato un precipitato fioccoso, bianco-giallastro. Il precipitato è amarissimo ed il liquido restante è quasi insipido.

Il precipitato ben lavato, messo a bollire nell'acqua coll'aggiunzione dell'acido ossalico, si è sciolto. Il liquido acido fu allora soprassaturato colla magnesia e, filtrato, presentossi alcalino. Sottoposto all'evaporazione diede un residuo che si sciolse quasi interamente nell'alcool. — La dissoluzione alcoolica di questo residuo è stata concentrata coll'evaporazione spontanea.

La *curarina* così ottenuta ha una consistenza siropposa: la si concentra nel vuoto ed allora prende la consistenza cornea. Essa è solubile nell'acqua, nell'alcool, nel sangue, nella saliva, nel succo gastrico, nell'urina ed in pressochè tutti i liquidi animali, acidi od alcalini.

Pelletier e *Petroz* ⁽¹⁾ trattarono l'estratto alcoolico del curaro coll'etere per toglierli il grasso e la resina. Dissolsero il residuo nell'acqua, precipitarono i corpi stranieri col sotto-acetato di piombo, togliendo l'eccesso del sale di piombo coll'idrogeno-solfurato. Il liquido chiarificato dal carbone fu filtrato ed evaporato. Un'aggiunzione d'acido solforico allungato coll'alcool scacciò l'acido acetico. L'alcool fu allora levato coll'evaporazione: l'acido solforico venne precipitato dall'idrato di barite il cui eccesso

⁽¹⁾ *Annales de chimie et de physique*, 2. serie, T. XL, p. 213.

si separò coll'acido carbonico. Finalmente il liquido fu concentrato al bagno-maria e la *curarina* essiccata nel vuoto.

Questa *curarina* si presenta sotto forma di una massa solida, trasparente, a sottili strati di color pagliarino. È eminentemente igrometrica, solubilissima nell'acqua e nell'alcool, insolubile nell'alcool e nell'essenza di terebentina. La sua soluzione è eccessivamente amara: arrossisce la carta di curcuma e ritorna il colore primitivo alla carta di tornasole arrossata da un acido. — La soluzione acquosa neutralizza gli acidi. — I sali ch'essa forma cogli acidi solforico, cloro-idrico ed acetico sono tutti solubili ed è impossibile di ottenerli cristallizzati. Esposta all'azione del calore si carbonizza spendendo densi vapori, che inspirati danno un sapore amaro molto disagiata. — In seguito alla combustione rimane un minimissimo residuo che non è alcalino. La *curarina* trattata coll'acido azotico concentrato prende un color rosso di sangue e l'acido solforico concentrato le comunica una bellissima tinta color carminio ⁽¹⁾.

Il prof. Trapp di Pietroburgo tentò l'estrazione della *curarina* col metodo Boussingault e Roulin, ma non ottenne che *curarina* allo stato amorfo. Volle fare alcune esperienze sulle sue proprietà fisiologiche, al quale intento si associò con Pelikan; ma le loro ricerche non hanno alcun valore.

Finalmente la questione è stata completamente risolta dal distinto chimico e fisiologo sig. dottore Preyer di Parigi, il quale è riuscito a far cristallizzare la *curarina*

(1) Per ragioni di proprietà mi preme di qui dichiarare d'averlo ottenuto per la prima volta, se non erro, la *curarina* col metodo dialitico di *Graham*; la quale *curarina* però non è suscettibile, per ora, di cristallizzazione, presentandosi coi medesimi caratteri fisico-chimici di quella separata da *Pelletier* e *Petroz* col loro complicatissimo processo. Nella parte fisiologica esporrò tutti i particolari che si riferiscono a questo nuovo metodo di analisi chimica.

(*Revue des cours scientifiques de la France et de l'étranger*, N. 22, 1865, 29 aprile).

Claudio Bernard, nella quasi assoluta impossibilità di dosare con esattezza il curaro per la varietà di forza ed il mistero che tuttora avvolge l'origine sua, e col vivo desiderio che si pervenisse ad estrarre da questa sostanza un principio attivo dotato di tutte le sue proprietà, ben definito e cristallizzabile, fece preghiera al sig. Preyer, giovane fisiologo che frequentava le sue lezioni al collegio di Francia, onde se ne occupasse. Non tardò molto il Preyer a conseguire l'intento, e dopo vari tentativi fatti nello stesso laboratorio dal celebre Bernard, riuscì ad estrarre la curarina pura ed allo stato di combinazione salina. Così egli corrispose alla fiducia ed all'onorevole incarico avuto dal grande Maestro.

Ecco come procede il benemerito e distinto dottor Preyer in questa importantissima operazione (¹):

Dopo avere convenientemente disseccato il curaro, lo polverizza in un mortajo; ove fosse troppo resinoso per prestarsi a questa manipolazione, lo riduce in minutissimi pezzettini, unettandoli con alcune gocce di una concentratissima soluzione di carbonato di soda. Indi tratta questa polvere per un intero giorno coll'alcool assoluto bollente, e per evitare che l'alcool volatilizzi o si affievolisca, pone il pallone, nel quale si pratica l'operazione, in comunicazione con un refrigerante, che condensa i vapori alcoolici di mano in mano ed a misura che si formano e li riconduce nel pallone. A tale bisogna basta sovente un lungo tubo retto.

In questo modo si forma una soluzione alcoolica molto colorata, che contiene la curarina e le materie gommose. Dopo averla filtrata e resa ben limpida, si cerca di concentrarla, più che si può, per evaporazione o per distil-

(¹) Dalla *Revue des cours scientifiques*, ecc. 27, maggio, 1865.

lazione. Allora si tratta il residuo coll'acqua distillata, che scioglie di nuovo la curarina, ma non le materie resinose, le quali sono separate passando il liquido per filtro e lavando il residuo con acqua distillata bollente, fino a tanto che quest'acqua, dopo avere traversato il filtro, rimane completamente incolore, e non lascia alcuna macchia all'evaporazione sopra di una lamina metallica.

Si ottiene così una dissoluzione acquosa di curarina, senza dubbio non del tutto pura, ma già molto meno colorata. Si può precipitare la curarina di questa soluzione con diversi reattivi, quali per esempio l'acido tannico, il bicloruro di platino, il bicloruro di mercurio, ecc. Preyer comincia dal precipitarla col bicloruro di mercurio. Questo precipitato, antecedentemente separato, è posto entro un filtro e lavato con acqua fredda; poi si sospende in una piccolissima quantità di acqua distillata, nella quale si fa giungere, per dodici ore, almeno, una corrente d'acido solfidrico (un precipitato voluminoso esigerebbe 24 ore).

In seguito filtrasi una seconda volta, ed il solfuro di mercurio che rimane sul filtro, lavasi diligentemente con acqua distillata. Il liquido ottenuto contiene in dissoluzione del cloridrato di curarina e dell'idrogene solfurato. — Di quest'ultimo si riesce facilmente a liberarsi con un moderato calore (concentrazione a bagno maria del liquido).

Dopo avere filtrato ancora una volta, si può precipitare la curarina col bicloruro di platino. Il precipitato è gialliccio, cristallizzabile e può essere lavato coll'acqua, l'alcool e l'etere. Lo si decompone coll'idrogene solfurato, e si ripete tutta l'operazione due o tre volte, fino a tanto che il liquido filtrato, vale a dire la soluzione acquosa di cloridrato di curarina, sia incolore. Evaporando questo liquido nel vuoto, si trova il residuo cristallizzato in prismi quadrilaterali, amarissimi, eminentemente tossici e che abbruniscono al contatto dell'aria. Se l'aria è umida i cristalli si fondono e diventano di color fosco nell'acqua

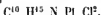
che i medesimi hanno attirata. Nullameno vuolsi rimarcare che, allorchè essi sono assolutamente puri, la curarina ed il cloridrato di curarina cristallizzati non sono tanto igroscopici. Sembra che le traccia appena di una particolare sostanza colorata e a reazione basica, contenuta nel curaro, basta per attirare l'acqua. Il cloridrato di curarina cristallizzato, trattato col carbonato di potassa puro, dopo essere stato evaporato nel vuoto ed estratto col cloroformio, dà la curarina pura, cristallizzata, incolore e non molto igrometrica; solamente questo alcaloide imbrunisce all'aria.

Il secondo metodo impiegato da Preyer per ottenere la curarina cristallizzata, è più semplice. Estratta, nella medesima maniera, dal curaro le sostanze gommosse (insolubili nell'alcool assoluto) e resinose (insolubili nell'acqua), si aggiungono alcune gocce d'acido cloridrico e poi si fa precipitare coll'acido fosfomolibdico ⁽¹⁾. Il precipitato lavasi con acqua e scaldasi a bagno maria con del carbonato di barite, il quale mette in libertà la curarina e forma esso medesimo dei sali insolubili. Evaporasi a siccità e la massa, ridotta in polvere fina, trattasi coll'alcool assoluto. Filtrato il liquido, presentasi esso di un colore verdognolo tendente al gialliccio e non contiene più che la curarina ed una piccola quantità di sostanza verde. Aggiungendo al liquido alcoolico filtrato dell'etere anidro, la curarina si precipita in fiocchi bianchi, che si colorano immediatamente all'aria trasformandosi, se l'aria è umida, in gocce di color bruno, oleose ed estremamente amare. Ciò non pertanto si possono filtrare i fiocchi, sciogliergli in qualche goccia d'acqua, evaporare queste nel vuoto,

(1) Preparasi questa sostanza precipitando il molibdato d'ammoniaca col trifosfato di soda. Sospendedesi nell'acqua il precipitato, scaldasi col carbonato di soda, che lo scioglie, evaporasi, calcinasi prima solo, poi coll'acido azotico se vi ha riduzione di molibdene. Il sale, giallo e secco è sciolto nell'acido nitrico diluito.

e trattare il residuo col cloroformio, il quale, non trovando traccia di acqua, risparmia la sostanza colorante, ma scioglie un poco la curarina. È bensì vero che quest'ultima è molto più solubile nell'acqua, nell'alcool ordinario e nell'alcool assoluto; ma giammai il Preyer ha ottenuto dei cristalli da una soluzione alcoolica; egli ne ottiene una sol volta da una soluzione acquosa. Generalmente, dopo l'evaporazione dell'alcool e dell'acqua sotto la campana della macchina pneumatica, si trova la curarina allo stato amorfo. È allora una sostanza cornea, molto igroscopica. I sali cristallizzano benissimo nelle soluzioni acquose.

La quasi impossibilità di fare l'analisi elementare della curarina pura o di uno de' suoi sali solubili, i quali si decompongono allorché si essiccano ad una temperatura anche poco elevata, oppure allorché si espongono all'aria, ha obbligato il Preyer ad analizzare il cloroplatinato. Un'analisi ha fornito la formola empirica seguente:



Però non essendo supponibile che un alcaloide vegetale si combini tanto facilmente col bicloruro di platino senza acido cloridrico, Preyer non osa ancora di assegnare positivamente alla curarina la formola $C^{10} H^{15} N$ — La mancanza d'ossigeno nella curarina è il motivo per cui essa imbrunisce all'aria.

I cristalli di cloridrato di curarina sono avidissimi dell'acqua, e quindi difficilmente si possono conservare; la curarina pure è deliquescente, ma in molto minor grado che il cloridrato. Sarebbe dunque assai difficile di conservare la curarina ed i suoi sali in cristalli, come praticasi colla stricnina; ma si potrà sempre avere una soluzione di cloridrato di curarina perfettamente titolata; laonde sarà facile di dosarla esattamente e di estrarre una

sola ed identica qualità da tutte le diverse sorta di curaro.

Ora sappiamo che i Preyer ha definitivamente fissato alla curarina la formola $C^{10} H^{13} Az.$ (*Revue des cours scientifiques, ecc.* 1 Luglio 1865).

Così la questione più importante al punto di vista della terapeutica è sciolta nel modo più soddisfacente.

Bernard volle tosto esaminare le proprietà fisiologiche della nuova curarina; una lunga serie di diligenti esperienze gli hanno fornito i risultati seguenti:

I.^o La curarina è molto più attiva che il curaro dal quale è stata ricavata; la forza venefica della curarina è venti volte più energica di quella del curaro. Un milligrammo di curarina sciolto nell'acqua, iniettato sotto la pelle di un grosso coniglio, l'uccide rapidamente, mentre vi vogliono venti milligrammi di curaro in dissoluzione, ed iniettati egualmente sotto la cute di un coniglio dello stesso peso per ottenere un avvelenamento mortale.

II.^o Gli effetti fisiologici della curarina sono identici, salvo l'intensità, a quelli del curaro. L'azione sul sistema nervoso è esattamente la stessa, e nel medesimo modo sembra comportarsi nel canale intestinale (*Comptes rendues.* — 10 luglio 1865).

Resta vivamente a desiderarsi che il signor Preyer possa presto giungere a semplificare un poco il metodo ch'egli ha seguito nell'estrazione della curarina; come pure che il governo dia mano sollecitamente a facilitare di qualche maniera il commercio coi popoli indiani delle Americhe, affinché i nostri laboratorj siano sufficientemente provveduti di curaro per proseguire negli studj così bene avviati; studj che fecero di sè già eccellente prova nell'ardua palestra scientifica, e dai quali la sofferente umanità può, a giusto titolo, attendere gran giovamento e sollievo.

A completare questa prima parte del mio lavoro sarebbe

d'uopo ch'io mi facessi a discorrere degli *antidoti* del curaro. Da quello però che ho detto voi vedete, o signori, che questo veleno sembra resistere assai bene all'azione di molti e differenti reattivi, per ciò che il suo principio tossico, la curarina, non è distrutta nè dal calorico, nè dall'alcool, nè dalle dissoluzioni acide od alcaline. Pure vi sono delle sostanze che sembra lo annientano e si oppongono più o meno completamente alla sua azione. Il meccanismo col quale ciò avviene varia alquanto; agiscono le une sulle proprietà tossiche ed intrinseche del curaro, le altre sui tessuti sopra i quali il veleno è posto in immediato contatto, e finalmente vi sono delle sostanze o degli agenti che operano in senso contrario sull'organismo o, per dire con maggior precisione, sugli elementi organici animali, creando in essi delle novelle condizioni le quali ponno influenzare in modo capitale il meccanismo dell'avvelenamento. Laonde, per non ingenerare confusione e meglio servire all'ordine ed alla chiarezza della esposizione, divido i contravveleni, se tali ponno chiamarsi, in tre classi, cioè: antidoti chimici, meccanici e fisiologici.

E qui potrei entrare difilatamente nello studio degli antidoti chimici; ma siccome questo si collega troppo strettamente con quello degli altri antidoti, conviene, serbarlo intatto per un apposito capitolo, che troverà posto nella seconda parte.

PARTE SECONDA

STORIA FISIOLOGICA DEL CURARO.

«... un seul poison complètement connu dans tous les détails de son action nous donnerait la connaissance de l'organisme entier ».

«... la vérité n'est jamais complète; elle est toujours relative, et la recherche n'est jamais finie. Si nous connaissions d'une manière complète la vérité sur un seul point, ce serait la vérité absolue, et nous devrions la connaître également sur tous les autres, parce que, dans l'organisme tout se tient, et une connaissance entraîne l'autre ».

C. BERNARD.

C A P O I.

Il curaro è desso un veleno?

Al tossicologo che ha di mira la scienza della vita non basta di conoscere un corpo nelle sue fisiche proprietà, nella sua interna costituzione, nella composizione, struttura, chimiche affinità, ecc.; ma soprattutto gli è necessario di sapere, se questo corpo, o qualsivoglia materia, messa in rapporto col vivente organismo, sia capace di produrre in esso un cambiamento qualunque favorevole o contrario alle sue filosofiche manifestazioni.

Il curaro è tenuto comunemente in conto di poderosissimo veleno; e tale è indubbiamente in *medicina forense*,

essendochè questa scienza considera il veleno empiricamente e lo definisce *per tutto ciò che è capace di produrre la morte di un individuo anche amministrato in piccola quantità*. Ma veleno può dirsi ancora quel liquido, la cui natura chimica non è ben determinata, che proviene da una secrezione normale di certi animali (vipera, rospo, ecc.) in perfetto stato di salute; ed è allora ovvio il riconoscere qualmente un tale appellativo non possa più assolutamente convenire al curaro, quantunque la sua composizione e provenienza non siano peranco bene definite ed accertate.

Prima adunque di entrare nello studio fisiologico di questa sostanza è necessario precisare bene, per quanto lo permette la scienza al giorno d'oggi, ciò che si debba intendere per *veleno*, onde evitare ogni confusione, che di loggieri una falsa interpretazione potrebbe ingenerare.

Uomini eminenti nelle scienze incontrarono gravissime difficoltà a definire il senso del vocabolo *veleno*. Veleno o veneno, *venenum*, chiamava *Cicerone* qualunque medicina nocevole, e *Cajo* qualunque medicina nocevole o buona. *Virgilio* indicava col nome di veleno un colore da tignere checchessia. Era per *Orazio* veleno sinonimo di arte magica, e per *Lucrezio* unguento da imbalsamar cadaveri. — La Legge sulla vendita dei veleni promulgata nel mese di luglio del 1682 da Luigi XIV di Francia, dice: « Riguarderassi siccome veleno ogni sostanza, sia semplice o composta, la quale può accagionare una pronta morte, o rovinare lentamente la salute degli umani individui. » (*G. P. Frank*, op. cit. pag. 20, vol. IX.)

Plenk diceva veleno, *toxicum*, quella sostanza la quale o internamente o esternamente insinuata nel corpo umano con particolare violenza, cagiona o una grave malattia o la morte (*Jos. Jac. Plenk*, *Toxicologia*, seu doct. de venen. et antidot., p. 9). *Gmelin* chiama veleni quei corpi « i

quali non si possono immutare nella natura del corpo animale, nè domare dalle forze digerenti; ma molte volte, siccome appunto farebbe un fermento, comunicano agli umori animali un'altra natura; i quali avendo libero campo d'agire, producono la morte, se non in tutti, almeno nella maggior parte degli uomini, e ciò fanno in piccola dose, senza che la maniera in cui agiscono sia manifesta, in guisa che l'effetto loro sia sempre maggiore di quanto avremmo pensato attesa la scarsa quantità. » (*Joh. Frid. Gmelin*, Allgemeine Geschichte der Gifte, I th., s. 21).

Errico de Renzi nel mentre ammette la grandissima difficoltà di definire, in modo da appagare tutti i dubbi, la vera natura ed essenza del veleno, dichiara che si potrà sempre venirne a capo per quei veleni che realmente esistono e di cui si provano ogni giorno gli effetti, « se, ponendo da banda le qualità variabili ed accidentali, si tenga conto esclusivamente di quella che lo caratterizza e lo distingue da tutti gli altri corpi della natura ». Il veleno, egli dice, non ha altro di particolare e di veramente caratteristico, tranne il potere d'interpersi come attività innormale e deleteria, in mezzo ai fenomeni che sostengono la vita allo stato sano. Laonde, senza cercare più oltre, mi sembra che tutto ciò che non forma parte ordinaria di un organismo vivente, sia per la qualità sia per la quantità, debba essere riguardato come un veleno ⁽¹⁾. — *Boecker* riconoscendo tutte queste difficoltà, riflettendo che tutte le sostanze possono divenire velenose e, viceversa, tutti i veleni possono diventare innocui, dichiarò senza esitanza, che *non si poteva definire il veleno*.

Nessuno può mettere in dubbio che una qualunque sostanza possa a seconda di speciali condizioni, portare nocimento, riuscire indifferente, oppure benefica alla economia

(1) « Azione dei veleni sull'organismo animale; per *Errico de Renzi* ». — Napoli, tipografia di Domenico de Pascato, 1862. Prezzo L. 8. 50.

animale. Un'ottima vivanda può talvolta pregiudicare grandemente la salute di un individuo; un veleno adoperato a tempo e nella dose richiesta può recare ristoro ed anche ridonare la vita; l'alimento, da taluni animali prediletto, nuoce alla salute degli altri. Ed in conferma di ciò numerosissimi esempj si potrebbero addurre; ma per non entrare in troppo lunghi dettagli basta dire, che non vi ha vegetabile, per quanto venefico esso sia, il quale non nutrisca qualche bruco o qualche altra larva d'insetto. Voi sapete inoltre qualmente sia avvenuto a più di un buon-gustajo di trovarsi inopinatamente assalito da violento narcotismo in seguito ad un lauto pasto di lumache: quegli animaletti si erano cibati di erba cicuta, di cui sono avidissimi. — Così il signor *Runge* di Berlino da più di quarant'anni dimostrò sperimentalmente che il coniglio può mangiare impunemente la belladonna ed altre piante velenose della stessa famiglia. Furon veduti i conigli nutrirsi di foglie di stramonio, di giusquiamo e di altre solanacee, senza che provassero il più piccolo disturbo; ma quando il principio attivo di quelle piante velenose è assorbito e portato in circolo, la carne di questi animali è pericolosa alla salute dell'uomo: una prova di ciò l'abbiamo nel fatto avvenuto all'Ospizio di Devonshire (Inghilterra) della famiglia *Shalcker* rimasta avvelenata dopo aver mangiato un pasticcio fatto colla carne di coniglio ⁽¹⁾. — Anche le capre spiegano una singolare tolleranza all'azione venefica delle solanacee; e medesimamente i cani, in ispecial modo per la belladonna ⁽²⁾, mentre sull'uomo dispiega la massima potenza tossica.

(1) Annali di Chimica del dottor Giovanni Polli. — Dicembre, 1864 — nota del chiarissimo *Ruspini*.

(2) In farmacologia, ossia nella fisiologia dei medicamenti, non è cosa nuova il fatto della grande e straordinaria resistenza dei cani contro all'azione della belladonna. Son note a tutti le belle ricerche sperimentali instituite in proposito dal nostro Lussana, ed ora

Tuttavia non si può negare che esistono certi principii immediati provenienti dall'uno o dall'altro dei regni della natura, i quali possiedono proprietà deleterie speciali, caratteristiche ed immutabili, per cui meritano di essere differenziati da altri enti materiali e qualificati appunto

io sono lieto di potere aggiungere nuovi fatti a conferma delle risultanze che emersero al valente fisiologo di Parma.

Incaricati, io e l'amico Carlo Formaggia, dalla Società Farmaceutica Lombarda per la *titolazione* di alcuni estratti virosi dei loro Magazzini, abbiamo avuto campo di studiare la potenza e rapidità d'azione della belladonna sul sistema nerveo-spinale-motore, in diversi animali appartenenti a varie classi dei vertebrati, ma principalmente nei cani. Questi studj, tosto esauriti, formeranno argomento di una circostanziata relazione, che fin d'ora promettiamo di rendere pubblica per le stampe; ma intanto non debbo tacere il senso di sorpresa e di meraviglia in noi destatosi per il fatto della grandissima tolleranza dei cani a questo veleno. — Sciolto nell'acqua distillata ed alcoolizzata gr. 0, 5 di estratto di belladonna idroalcolico, ed aperto l'esofago di un piccolo cane, l'abbiamo iniettato nel ventricolo: l'animale non ebbe quasi a soffrirne alcun patimento. Una doppia dose del medesimo estratto produsse in altro cane grave avvelenamento. Due grammi d'estratto di belladonna amministrati, sempre nell'indicato modo, ad un cane di mezzana statura, fecero sorgere i più violenti fenomeni solanacei, ma poi risanò. Abbiamo portata la dose del veleno a 4 grammi, a 8 grammi e fino a 10 grammi senza cagionare la morte di un solo dei cani sottoposti a esperimento. Si può dire che l'intensità, la violenza e la durata degli effetti solanacei non mutavano, sia che la dose del veleno fosse relativamente piccola, sia che venisse aumentata persino del decuplo, salvo qualche leggiera modificazione nella sindrome, come la persistenza più o meno protratta della dilatazione della pupilla nei cani che ricevevano le dosi più alte, ecc.; ma poi, trascorsi due o tre giorni, ogni indizio d'avvelenamento estinguevasi e gli animali ritornavano in perfetta salute. Che più? noi abbiamo iniettato nel ventricolo di un cane di media statura 45 centigr. di atropina sciolta nell'acqua distillata alcoolizzata: il paziente fu in preda a violentissimo avvelenamento, dal quale poté ancora riaversi senza alcun soccorso, 48 ore dopo l'ingestione del tossico. Insomma per uccidere con questo alcaloide un piccolo cane, per la via del ven-

come *principj venefici*. Ma prima di manifestare la mia, qualunque siasi opinione, amo di qui ricordare alcuni pensamenti di quell' insigne fisiologo della Francia che è *Claudio Bernard* ⁽¹⁾.

Considerando, egli dice, l' azione di certi gruppi di sostanze sull' organismo, possiamo a giusta ragione dividerli in *alimenti, veleni (poison) e medicamenti*. — L'alimento è la sostanza necessaria al mantenimento dei fenomeni dell' organismo sano ed alla riparazione delle continue perdite. Il medicamento non serve alla nutrizione perchè improprio a trasformarsi in parte integrante degli organi; esso però mette l' organismo in condizioni particolari che ne modifica in modo benefico i processi fisici e

tricolo, abbiamo dovuto portare la dose a centigr. 60! E notisi bene che l' atropina consumata in questi esperimenti era appena giunta da Stutgard, proveniente dal rinomato laboratorio chimico di *Boeringer*.

Quanto prima riprenderemo il filo di questa parte dei nostri studj tossicologici e vedremo fino a che punto può giungere la resistenza della vita nei cani contro la forza deleteria dei preparati solanacei.

Ed a proposito di questi preparati, prima di chiudere questa nota, mi corre l'obbligo di avvertire, che l' estratto idroalcoolico di belladonna di cui fu discorso, sortiva dal laboratorio farmaceutico del sullodato sig. Formaggia, il quale saggiamente deviando dal metodo di preparazione comunemente in uso, aggiunse una certa quantità di magnesia usta. Egli ottenne 200 grammi d' estratto da

Foglie di belladonna di Germania . . .	K. 1, 350
Alcool, 36. ^o	» 5, 400
Magnesia usta	» 0, 065

Aqua quanto basta per spostare la soluzione alcoolica, che si riconosce al comparire del color nero;

e questo estratto io l' ho trovato di una efficacia molto maggiore di quello preparato senza magnesia; è perfettamente solubile, non lascia alcun deposito al fondo del vaso, è più pronto e più violento ne' suoi effetti sull' organismo.

⁽¹⁾ *Demonstration leçon sur les substances toxiques et medicamenteuses*, 5 mars, 1856.

chimici quando furono alterati. Il veleno, nocivo all'organismo, vi produrrebbe disordini gravi e la morte.

Ma lo stesso autore ammise che *insufficienti ed inferiori al vero* erano le date definizioni. La vita non si mantiene che a condizione di uno scambio continuo di materie tra il mondo esterno e l'organismo; permuta incessante per la quale alcune sostanze esterno penetrano nell'economia, mentre quelle che hanno compiuto il loro ufficio nel corpo vivente sono rese all'esterno. Il numero dei corpi che entrano in questa specie di circolazione è piuttosto scarso — essi sono naturalmente limitati agli elementi costitutivi dei nostri organi, per cui non vi si trovano più di quattordici corpi semplici, nove metalloidi (idrogeno, ossigeno, solfo, fluore, cloro, azoto, fosforo, carbonio e silice) e cinque metalli (potassio, sodio, calcio, magnesio e ferro); ai quali si potrebbe aggiungere, come metalli accidentali, il rame, l'arsenico, il manganese, ecc. Ora, perchè queste sostanze fanno parte dell'organismo animale allo stato sano, se ne dovrà inferire che non potranno mai essero nè medicamenti nè veleni, mentre quelle che sono straniere all'organismo, nello stato normale, debbono sempre essere tali a seconda del grado d'intensità dei fenomeni ch'essi determinano?

Bernard riflettendo alla natura delle obbiezioni che gli si potevano muovere, tentò con diversi scritti di percorrere la critica, dichiarando che l'opposizione non poteva nascere che dalla falsa interpretazione data alla costituzione dei principj che entrano nell'organismo; onde ebbe a stabilire le due seguenti proposizioni fisiologiche:

- « 1.° *Tutte le sostanze che si trovano in uno stato fisico o chimico tale che possono far parte del nostro sangue, non sono in generale nè veleni nè medicamenti.*
- « 2.° *Tutte le sostanze che in causa della loro costituzione chimica o fisica non possono entrare nella com-*

posizione del nostro sangue, non saprebbero penetrare nel nostro organismo, ove non debbono rimanere, senza causarvi dei disordini passeggeri o durevoli ».

Ed al dubbio che sorge subito contro la prima proposizione — potendo il sangue contenere impunemente del fosforo e del cloro, quali elementi normali costitutivi dell'organismo, che sono indubbiamente dei veleni — egli risponde che ciò sarebbe vero se queste sostanze si trovassero nel sangue o nell'organismo allo stato di corpi semplici; ma tutte vi entrano invece sotto forma di combinazioni; queste combinazioni possono ancora modificarsi nel torrente della circolazione ed i composti sortire dall'economia in uno stato tutto differente da quello sotto il quale entrarono. Non avvi che l'ossigeno il quale penetra nell'organismo allo stato di corpo semplice, esercitandovi l'influenza che gli è propria in tanto che è ossigeno. Ma ancora si è detto che vi si trova in uno stato particolare; tutti gli altri vi agiscono per le sole proprietà dei loro composti. Gli altri metalloidi sono introdotti nell'economia allo stato di combinazioni organiche: così l'azoto, il carbonio, l'idrogeno, l'ossigeno, ecc. si ritrovano allo stato di principj immediati nelle sostanze alimentari. Il cloro, il solfo, il fosforo, penetrano egualmente combinati con delle materie saline o coll'albumina o la fibrina. Quando si dice che vi ha del fosforo nel sangue, si è tratti in errore dal linguaggio chimico; questo corpo, egualmente che lo solfo, non vi agisce propriamente come fosforo; esso trovasi nell'organismo come parte integrante dell'albumina o di altra sostanza. Non si è provato chimicamente l'esistenza della materia che *Mûlder* ha designata sotto il nome di proteina, che sarebbe la sostanza albuminoide privata dallo solfo e dal fosforo; fisiologicamente, la sua esistenza deve essere completamente negata. Il fosforo, preso allo stato in cui si trova nel sangue, non

è un veleno: alcuni alimenti, la materia cerebrale e la carne, particolarmente quella dei pesci, ne racchiudono una quantità notevole; ma, per questo, non sono null'affatto venefiche.

Molte altre materie saline ugualmente ingerite sono già combinate con materiali organici animali o vegetabili; e se qualche volta esse penetrano nell'economia allo stato di minerale, non possono rimanervi che a condizione di entrare in qualche combinazione organica. E ciò è quanto avviene anche pei metalli.

Quello che si è detto riguardo al fosforo ed allo zolfo, debbesi ritenere anche pei fosfati, cloruri, ecc. Questi composti non si fissano negli esseri viventi che allo stato di combinazioni organiche; combinazioni che cambiano completamente le proprietà di corpi minerali, facendoli entrare come elementi costitutivi d'un nuovo principio organico. Tali sono i fosfati nelle ossa, i solfati nel sangue, ecc.

Dunque, affinchè gli elementi che costituiscono l'organismo vi abbiano a poter circolare senza produrre azione medicamentosa o tossica, è necessario che non s'ia introdotto allo stato di corpi semplici o liberi. È d'uopo inoltre, durante la permanenza di questi elementi nell'economia, ch'essi contraggano una combinazione colle materie organiche onde riuscire innocui. Tutte le volte che queste combinazioni organiche non avvengono, le sostanze non rimangono nell'economia.

Che si dia ad un animale una grande dose di cloruro di sodio; la quantità ritenuta sarà la stessa come se ne fosse amministrata una dose minore; il sangue non ne conterrà di più di quella quantità che vi si trova allo stato normale; l'eccesso verrà eliminato per non aver potuto contrarre una di queste combinazioni organiche che, sole, possono ritenere nel corpo i principj minerali, combinazioni che abbandonano quando essi devono sortire

dall'economia. L'acqua medesima, che è parte costitutiva dei tessuti e dei liquidi animali, sembra egualmente che vi sia trattenuta in certe proporzioni da una specie di affinità chimica. — È di questa maniera che, se non si considerasse che la forma sotto cui i corpi entrano o sortono dall'organismo, si cadrebbe in errore ed in ingannevoli idee sullo stato in cui vi soggiornano e sulla parte che essi sono chiamati a rappresentare negli atti della vita. Così potrebbe accadere che una sostanza, che esiste normalmente nel sangue, si trasformasse istantaneamente in principio eterogeneo, e producesse effetti tossici o medicamentosi per il fatto della cessata combinazione sua cogli elementi organici. Ciò è vero, non solamente per le sostanze saline, ma anche per quelle organiche come, per esempio, l'albumina. Noi ignoriamo interamente in quale stato essa si trova nell'organismo; quello che noi sappiamo si è che viene eliminata in uno stato ben diverso da quello nel quale rinviasi ordinariamente nel sangue.

Ed è per il fatto di questa eliminazione necessaria delle sostanze che non si fissano nelle combinazioni organiche dell'economia, che certi materiali esistenti normalmente nell'organismo possono divenire causa di disturbi, ed agire come medicamenti o veleni, quando si cangiano le condizioni ordinarie del loro stato.

In conclusione, per *Bernard* le sostanze che esistono normalmente nel sangue sono necessarie al mantenimento della vita; fino a tanto che esse si conservano nel loro stato fisiologico non possono riuscire di nocumento all'organismo, ma appena squilibrate nelle condizioni loro proprie diventano causa di gravi disturbi ed agiscono come materie stralere, tossiche o medicamentose.

Come vedete, o signori, di gran peso sono le teoriche create da *Bernard* per spiegare il senso del vocabolo veleno: eppure esse non sono scevre di difetti; per cui,

sempre a gran ragione il Gmelin ⁽¹⁾ disse: *che gli scrittori non esaurirono affatto l'idea del veleno, o la estesero soverchiamente.* — Ed a Bernard si potrebbero a buon diritto muovere contemporaneamente tutti e due questi appunti, in quanto ch'è, per una parte le date definizioni son troppo generiche, aggirandosi in un campo d'idee anzi sconfinato che grandissimo, per molti versi contrastabile; dall'altra parte le estese di troppo, mostrandosi proclive ad ammettere nel novero del veleni i miasmi ed i differenti *virus*. Ma una simile confusione non è più tollerabile ai giorni nostri, essendo queste materie affatto diverse, tanto per la loro natura quanto per gli effetti che producono sugli esseri viventi. Per me ritengo *doversi chiamare veleni quelle sostanze, in generale, organiche o minerali, facilmente solubili, che si possono isolare, e che messe in rapporto coll'organismo sano vengono assorbite prontamente, determinando sugli elementi istologici un particolare perversimento di forma o di azione, dopo di che sono espulse dall'economia animale con maggiore o minore prestezza per una delle moltissime vie di eliminazione.* Mentre il *virus* io non credo che sia un corpo insolubile, ma piuttosto una semplice modificazione che hanno subito gli umori degli enti organizzati: quindi « i *virus* non sono una cosa ponderabile, un corpo, un principio distinto dagli umori e dai tessuti, ma sono gli stessi umori o tessuti arrivati gradatamente ad un'alterazione *totius substantiæ* ecc. (sangue, muco, pus, muscoli divenuti *virulenti*) » ⁽²⁾. — Così lo stato di putridità s'avvicina a quello di virulenza, la cui genesi, secondo Robin, sarebbe dovuta a modificazioni catalitiche delle sostanze organiche degli umori, le quali modificazioni si manifestano per dif-

⁽¹⁾ Joh. Frid. Gmelin, *Allgemeine Geschichte der Gifte*, I th., s. 21.

⁽²⁾ Robin. *Mémoires de la Société de Biologie* 1864, et *leçons faites à la Faculté de Méd. de Paris, mém. année.*

ferenze nel potere coagulante o di coagulazione, per rapidità della loro putrefazione e per la facoltà che hanno di trasmettere e comunicare le loro proprietà tanto agli umori animali, quanto agli elementi anatomici. E queste considerazioni si applicano anche ai miasmi. — Dunque, ritenendo il virus per un cambiamento isomerico della sostanza organizzata che può agire sugli umori ed elementi anatomici non in ragione della quantità, ma solamente della qualità; considerando i principii putridi come modificazioni catalitiche (*Robin*); oppure il risultato della genesi di esseri viventi, come sembrano dimostrare le esperienze di *Pasteur*, il fatto per noi più importante e che apparisce nello splendore della verità, si è che gli effetti tanto del virus, quanto quelli dello stato di putridità e di virulenza sugli esseri viventi, sono ben diversi da quelli che produce un veleno, per cui crediamo di doverli escludere dalla categoria dei veleni.

Di questa maniera, ridotto a più ristretti limiti il significato della parola veleno, crediamo anche di aver reso più agevole il cammino che può condurre ad una logica e metodica classificazione delle sostanze tossiche. Noi avremmo voluto azzardare il passo per questa strada e fare le nostre prove, ma non bastevoli abbiamo reputate le nostre forze; oltracciò non potevamo farlo senza uscire dal nostro campo di studj. Concludendo ci permetteremo soltanto di osservare, che in generale le sostanze maggiormente venefiche sono quelle più eterogenee all'economia animale, molto solubili e che non entrano in vera combinazione organica: — e sotto questo triplice rapporto, come pure in base alla definizione che abbiamo cercato di dare delle sostanze tossiche, ci sembra di essere pienamente autorizzati a dichiarare il curaro *uno dei più potenti veleni che si conoscono*. — E come tale ora noi lo dobbiamo considerare.

CAPO II.

Proprietà fisiologiche state attribuite al curaro.

Vi risparmiarò, o signori, la noja di stare a udire le moltissime maraviglie e gli aneddoti d'ogni genere che si sono inventati per spiegare l'azione misteriosa del curaro durante il periodo *favoloso* della sua storia. Egualmente non vo' tediarvi coll'oziosa narrazione dei più stravaganti e bizzarri giudizj proferiti da taluni scienziati di un'epoca a noi più vicina; i quali affermarono ciò che lessero o che udirono dagli altri senza prendersi pensiero di *provare* e di *verificare*. Soltanto vi esporrò, o signori, in succinte parole le proprietà fisiologiche state attribuite a questo veleno da uomini eminenti nelle scienze naturali-sperimentali, le cui opinioni hanno molte parvenze di verità e che, se non altro, ebbero il merito di far nascere l'attrito nelle idee, onde l'incitamento a studj di maggior lena, più severi e profondi. — Brevi commentarj le accompagneranno.

Alonso Martinez, Artsinck e Salvator Giulio, per non dire di molti altri, pretesero che l'influenza venefica del curaro si estendesse a tutto quanto il regno organico. — Al Capo terzo della prima parte del mio lavoro io ho già dimostrato sperimentalmente quanto avvi di esagerato in questa pretesa, per ciò che si riferisce ai vegetabili: ma la sua influenza anche nel regno animale non è tanto estesa quanto si è voluto far credere, e fra poco vi esporrò i risultati delle mie esperienze, che provano essere il curaro, per alcuni animali collocati al basso della scala zoologica, una sostanza affatto innocua.

Io ho già fatto parimenti conoscere l'errore in cui cadde *Gumilla* (*Histoire naturelle et géographique de l'Orénoque*: Avignon, 1758, tome III, p. 10.) insinuando lungamente sulla

proprietà, annunziata da varj illustri viaggiatori, che presenta il curaro di non essere assorbito quando è introdotto nel tubo digestivo, mentre uccide con molta prontezza allorquando è messo a contatto di una ferita. Ed in questo grave errore cadde il celebre *Bernard* quando nel 1844 fece le sue prime ricerche.

Gomara ⁽¹⁾, fra gli altri, ha creduto di poter affermare colla più grande certezza che i vapori del curaro in ebollizione sono micidiali all'uomo. Il nostro grande *Fontana* ⁽²⁾ ebbe a dimostrare sperimentalmente l'insistenza di tale fatto; ed io posso assicurare, che per quante volte inspirassi simili vapori, per quanto rimanessi a lungo sotto la loro influenza durante le mie esperienze, io non ebbi mai a soffrirne il più piccolo disturbo.

De la Condamine, *Gumilla*, *Don Ulloa* e *Famin* ⁽³⁾ credettero che il curaro avesse la proprietà di coagulare il sangue nei vasi. E qui ancora *Felice Fontana* ⁽⁴⁾ sostenne il contrario, dichiarando inoltre che il *ticunas* non altera punto i globuli rossi del sangue.

Bancroft negò l'assorbimento del curaro per la pelle rivestita della propria epidermide, e volle far credere, che levata questa, il veleno in discorso vi determinasse una viva infiammazione del sistema linfatico. — Le mie esperienze, già note al pubblico, quelle di *Bernard* e di altri provano che la pelle dei batraciani assorbe il veleno americano con maggiore o minore facilità, a seconda delle condizioni igrometriche in cui trovasi al momento dell'applicazione: ed io, per di più, ho dimostrato sperimental-

⁽¹⁾ *Funée*. Traduzione della Storia generale delle Indie occidentali di *Gomara*.

⁽²⁾ *Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains*, ecc. Florence, 1781.

⁽³⁾ *Columbia e Guiana*. Traduzione di *F. Falconetti*. Venezia 1833.

⁽⁴⁾ *Op. cit.*

mente che l'epidermide anche dei più grossi mammiferi non è di assoluto ostacolo al passaggio del curaro. — Riguardo poi la seconda asserzione di *Bancroff* osservo, ch'io non conosco fatti negli annali delle mediche discipline nè in appoggio nè contrarj a simile enunciato: ciò che posso dire si è, che nei bruti domestici l'applicazione di questo veleno sul denudato derma non produce localmente alcun effetto apprezzabile.

Watterton fece un gran numero di esperienze per studiare l'azione fisiologica del *curari*. Un bue di grossa mole fu colpito da tre frecce destinate alla caccia del cinghiale: l'avvelenamento si manifestò dopo quattro minuti⁴ ed in venticinque minuti l'animale moriva. Egli fece a Londra, tre anni dopo il suo ritorno, altre esperienze. Un'asina ferita da un dardo dei *Macussi* perdette i sensi: fu richiamata in vita colla respirazione artificiale; ma solamente dopo un anno potè recuperare una perfetta salute. Legato strettamente un arto ad un asino e praticata una scalfittura al di sotto del laccio, in essa introdusse il veleno; l'animale mangiava e camminava come se nulla fosse: levato il laccio dopo un ora, il paziente periva in dieci minuti (⁴).

Humboldt ritiene che la micidiale azione del curaro sia diretta sul sistema vascolare, e *Bezold* la limita esclusivamente al cuore. *Brodie* crede che la morte ha luogo pel cervello; *Orfila* l'attribuisce alla paralisi dei muscoli volontari, e *Fontana* ad una malattia dinamica. — Tante contraddizioni si distruggono da sè, nè vale la pena di fermarvi sopra il pensiero.

A *Claudio Bernard* spetta la gloria di avere per il primo caratterizzata al vero l'azione fisiologica propria del curaro, dimostrando che esso distrugge il sistema nervoso motore, nulla togliendo ai muscoli ed agli altri elementi

(⁴) *Watterton*: excursions en Amérique.

istologici delle loro proprietà. Nel 1844 dopo avere analizzati gli effetti fisiologici del curaro che ricevette da *Pelouze*, al quale era stato portato dalle rive dell'Amazzone da *Goudot*, egli presentava questo veleno come un mezzo di risolvere la questione da così lungo tempo dibattuta dell'*irritabilità halleriana*, vale a dire la questione di sapere se le fibre muscolari sono contrattili per sé medesime, oppure se questa proprietà gli viene comunicata dai filetti nervosi che penetrano in esse. Il curaro distruggendo le proprietà dei nervi motori, e nello stesso tempo rispettando la contrattilità muscolare, ha risolta la questione nel senso di *Haller*, ed ha provato l'indipendenza fisiologica dei nervi e dei muscoli. — Tali effetti del curaro sui nervi *Bernard* dimostrò varie volte lungo i corsi che fece al Collegio di Francia quando occupava come supplente la cattedra di *Magedie* ⁽¹⁾.

Nel 1855 *Bernard* mostrava la maniera di produrre artificialmente il diabete col curaro: faceva vedere che questo veleno non si limita a separare fisiologicamente il sistema nervoso dal muscolare, ma che isola ancora le proprietà motrici dei nervi dalle sensibili ⁽²⁾ e che agisce, prima sul sistema nervoso motore della vita di relazione, poi su quello della vita organica. Finalmente nell'anno successivo 1856, professando nella medesima cattedra le interessantissime *leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, ne consacrò una gran parte allo studio fisiologico del curaro. Queste *lezioni*, che furono diligentemente raccolte e redatte dal dott. *A. Tripier* e per sua cura pubblicate nell'aprile del 1857 coi tipi dei libraj *I.-B. Baillière e Figli* di Parigi, destarono un senso profondo e vivissimo di ammirazione e di curiosità nel mon-

(1) *Comptes-rendus de l'Institut*, t. XXXI, 1850.

(2) *Communication faite à l'Académie des sciences par M. Bernard*, le 3 novembre 1856.

do scientifico, e molti fisiologi in Alemagna, in Francia ed in Italia si diedero a tutt' uomo allo studio del curaro.

Non andò gnari che da questo affaccendarsi di tanti scienziati intorno al medesimo argomento nascessero animatissime polemiche, critiche e contraddizioni d'ogni sorta. E dall'urto delle opinioni, e dall'attrito delle idee sortirono alla luce fatti che oggidi sono nella scienza dogmi solidamente stabiliti.

Bernard — questo grande campione della fisiologia sperimentale, questo profondo indagatore della natura, da brioso e seducente scrittore qual' è, non poteva non riuscire elegante ed abilissimo schermitore nelle scientifiche contese; e quando fu costretto dall'evidenza dei fatti a ripiegare sulle proprie opinioni, lo fece con tali perifrasi, con tanta destrezza, da far nascere il dubbio che anche là egli non avesse i più grandi motivi di ragione. Imbevuto dal positivismo di *Magendie*, suo maestro, che nulla generalizzava, che abborriva dal ragionamento, che per 40 anni altro non fece che instillare nell'animo de' giovani studiosi il più spinto scetticismo in quanto non riguardasse direttamente il nudo fatto sperimentale, *Bernard* molte volte, non addentrandosi abbastanza nella ragione di essere di un dato fenomeno, scese, direi quasi, con soverchia leggerezza, a deduzioni, da certi suoi esperimenti, del tutto false, formulando necessariamente avventati ed erronei giudizj. — Così per il fatto che un cane ebbe a sopportare senza alcun inconveniente l'iniezione nello stomaco di 5 centigrammi di soluzione concentrata di curaro (1), ne trasse tosto la conseguenza che la mucosa stomacale *non assorbe* questo veleno: perchè la membrana mucosa vescicale e congiuntivale non assorbe *tutta intiera* la quantità di curaro necessaria a produrre l'avvelenamento generale, conchiude subito che siffatte membrane sono in-

(1) « *Dix-neuvième leçon* » 21 maggio, 1856, Op. cit. di *Bernard*.

teramente destituite di questa facoltà! ⁽¹⁾ Ma che ne avvenne di poi? Egli ha dovuto convenire cogli altri sperimentatori di avere commesso un errore, ed oggidì ha fatto una professione di fede ben diversa, come leggesi nei numeri 9, 10 e 11 della *Revue des cours scientifiques de la France et de l'étranger* dell'anno in corso. E per non moltiplicare inutilmente gli esempi riferisco, per ora, soltanto quello della marcia che *Bernard* fece tenere alla paralisi curarica dei nervi motori, cioè dalla periferia al centro ⁽²⁾, mentre avviene il contrario, in nulla derogando il curaro alla legge generale già da tempo intraveduta, e da molti fisiologi confermata, ossia che i nervi di moto perdono sempre la loro eccitabilità dal centro alla periferia; ed ora egli, interamente disingannato, si fa ad esporre il risultato di novelle esperienze istituite di proposito, le quali provano che l'azione del curaro sui nervi motori è centrifuga, estinguendosi realmente la loro vita, *dal centro alla periferia*, come nella morte fisiologica! ⁽³⁾

Ma non per questo *Bernard* non è meno meritevole della riconoscenza di tutti gli sperimentatori per la benefica influenza che esercitò e continua ad esercitare sulle scienze fisiologiche. Facile ad arrendersi alla forza della verità, in modo, è vero, da non permettere giammai la più lieve offesa al suo amor proprio, e qualche volta con mezzi, lo dobbiamo dire, non del tutto leali, è spesse fiate, oltre ogni dire, tenace, ostinatissimo nelle proprie opinioni, principalmente quando le conclusioni del suo ragionamento si trovano d'accordo coi risultati della esperienza. Egli sostenne con maravigliosa fermezza l'attacco mossogli nel 1857 da *Pelikan* in una Memoria presentata all'Accademia delle scienze di Parigi, il quale pretendeva che

⁽¹⁾ Loc. cit., p. 284 e 285.

⁽²⁾ Loc. cit., p. 330.

⁽³⁾ *Revue des cours scientifiques*, ecc. N.º 23 - 1865.

qualche volta l'eccitabilità dei nervi motori negli animali venuti a morte per avvelenamento curarico non si estinguesse tanto prontamente come era stato da lui (*Bernard*) asseverato. Riusci ad abbattere, e quasi a mettere in ridicolo, le opposizioni fattegli da *Buisson*, *Martin-Magron* e *Vulpian* (1), il quale ultimo, come è noto, sostiene che le proprietà dei nervi motori sarebbero nei batraciani e nei rettili completamente distrutte dal curaro, mentre nei mammiferi la morte si opererebbe per un meccanismo diverso, senza risentire i nervi motori gli stessi effetti. — Ed in ciò siamo perfettamente d'accordo con *Bernard*, dappoi- ché non avvi di certo nelle rane e nei mammiferi due maniere distinte di vivere e di morire: l'essenza dei fenomeni vitali è la stessa in tutti gli animali; solamente vi possono essere gradi di vitalità diversi e complicazioni organiche più o meno grandi.

Bernard è stato contraddetto perfino nella sua esperienza fondamentale intorno l'avvelenamento dei nervi motori mediante il curaro da diversi fisiologi alemanni, specialmente da *Eckardt* e *Fünke* — il primo coll'asserire che le proprietà della fibra nervosa sono distrutte solamente fino al suo ingresso nella fibrilla del muscolo, di manieraché l'estremità del nervo continuerebbe a reagire sulla fibrilla muscolare, facendola contrarre, ogni qualvolta venisse scaricata sul muscolo medesimo una eccitazione elettrica; il secondo egualmente col sostenere che la proprietà muscolare non è indipendente dalla nervosa, e che, se il nervo irritato dopo l'avvelenamento curarico non reagisce più, ciò dipende dall'azione che il veleno ha esercitata sullo stesso muscolo, o piuttosto sulla di lui unione colla fibra nervosa, in modo da impedire la trasmissione dell'agente nervoso del nervo al muscolo. — Finalmente *Bernard* combatté vittoriosamente, si può dire da solo, con-

(1) *Gazette hebdomadaire*, tomo VIII, p. 350, N.º 21.

tro una grossa falange di rinomati fisiologi che pretendano assimilare l'azione venefica del curaro a quella della stricnina — « la stricnieue et le curare, egli disse non a guari con ammirabile fermezza, sont tellement différents l'un de l'autre que la comparaison entre ces deux poisons conduit, sur presque tous les points, à constater des caractères opposés (*) ». Ma non per questo è da credere ch'egli condivida l'opinione espressa dal distinto fisiologo italiano prof. *Vella* di Bologna, il quale ammette un *vero antagonismo* tra gli effetti della stricnina e quelli del curaro, chè anzi, nell'accettare francamente i fatti addotti dal *Vella* respinge con altrettanta fermezza le sue dottrine perchè basate su false deduzioni e sopra fatti, veri sì, ma erroneamente interpretati, dichiarando in termini espliciti « que dans l'empoisonnement les deux actions toxiques s'ajoutent au lieu de se détruire (*).

Molte altre ragioni ancora furono accampate contro le teoriche di *Bernard*, le une affatto speciose, le altre, al contrario, di grande peso ed interessantissime. Lasciando a parte le prime, messe sul tappeto forse unicamente per spirito di contraddizione; lasciando ancora a ciascuno intera libertà delle proprie opinioni, io non mi posso esimere, riguardo alle seconde, dallo scabroso e delicato ufficio del critico. — Non mi dissimulo i pericoli, conosco le difficoltà, scorgo le spine di cui è irto il cammino che conduce ad una critica imparziale e scientifica, essendo che, come giustamente osserva lo stesso *Bernard*, essa è ben diversa dalla critica letteraria, la quale può essere fatta da chiunque, trattandosi di diversità di gusto e di sentimento, e non è necessario per parlare di *Cornelio* d'avere lo stesso genio di lui; ma invece non si può seriamente criticare i lavori venuti in luce sopra questioni scientifiche se non quando si

(*) *Revue cil.* N.º 24, 1865.

(*) *Loc. cil.* pag. 404.

è capaci di trattare sè medesimi tali questioni, le quali addimandano esatte cognizioni onde essere in grado di ripetere, modificare, voltare e rivoltare le esperienze antiche, e crearne di frequente anche delle nuove.

La critica che mi permetterà di fare sarà dunque tutta quanta appoggiata all'esperimentazione. Io, di certo, non voglio farne un apposito capitolo; ma con essa e per essa mi addenterò di mano in mano, coll'ordine prestabilito, nello studio dei moltissimi svariati argomenti fisiologici che si riferiscono alla conoscenza del curaro, fino al loro totale esaurimento. Saranno quindi brandelli, frammenti critici, sparsi qua e là, ma che varranno, spero, a mettere in rilievo molti errori ed a scoprire la vera causa delle tante contraddizioni che fatalmente intercettano il passo alla marcia progressiva delle scienze naturali; non che a conciliare e mettere fra loro in armonia le molto disparate opinioni di personaggi che in esse scienze si resero illustri.

CAPO III.

Il nostro curaro.

Il curaro che ha servito a questi nuovi studii, l'ebbi, come l'altro col quale intrapresi le mie prime ricerche in unione al collega *Dell'Acqua*, per somma cortesia dal mio illustre amico signor *Gaetano Osculati*, cui rendo anco una volta i più caldi e sinceri ringraziamenti.

La quantità di questo veleno non fu tale di certo da potere estendere e moltiplicare gli esperimenti quanto io avrei desiderato e come sarebbe stato necessario per chiarire abbastanza tutti i punti del vasto e malagevole studio intrapreso, e soprattutto per dare più valido appoggio alle teoriche che quanto prima mi farò ad esporre intorno l'a-

zione interna del curaro: tuttavia, *economizzando assai*, ho potuto fare in modo che bastasse alle più imperiose necessità del mio piano di studio.

Ho detto *economizzando assai*: ciò potrà parere strano, o per lo meno, non conoscendosi in *fisiologia* alcuna legge economica, il significato di questa proposizione riuscire a taluno oscurissimo: onde divengono necessarie due parole di schiarimento.

Il curaro adoperato a piccole dosi andava perduto, né valeva la pena di prenderne pensiero; ma quello impiegato a dosi alte, e che poteva non avere sofferto nelle sue fisiologiche proprietà, io faceva di tutto per ricuperarlo. I miei tentativi per lo più riuscivano a bene, o so non tutto, riacquistava in gran parte il veleno — Così, i due ed i tre grammi di curaro coi quali metteva a morte un cane iniettandoli in soluzione nel ventricolo, non andavano per niente dispersi: appena terminato l'esperimento, scioglieva in moll'acqua il contenuto nello stomaco; il liquido, filtrato e neutralizzato, veniva liberato dalle sostanze animali e coloranti coi noti processi chimici più usati, oppure col metodo dialitico di *Graham*; indi, evaporato rimaneva nella cassula tutto o quasi tutto il veleno in uno stato di purezza tale da meritare tutta la fiducia in altri successivi esperimenti.

Né qui si limitarono le mie *speculazioni*: spinto dall'estrema necessità di tenere da conto questa preziosissima droga, qualche volta non seppi decidermi a lasciar andar disperse neppure quelle piccole quantità di curaro adoperate per lo studio della sua azione sugli infusori; laonde chiarificati col carbone animale i liquidi animali in putrefazione, che contenevano eserciti immensi di animalletti microscopici, ne separavo il curaro coll'apparecchio dializzatore: — talvolta utilizzava quei liquidi curarizzati distruggendo certe specie di infusori coll'alcool e certe altre col calore.

Io non nego che nello studio fisiologico di una sostanza venefica tutte queste operazioni di pura economia possano spesso fiate indurre a gravi difficoltà, renderlo assai più complesso ed affaticare immensamente lo spirito di chi vi si cimenta. Non nego altresì che sì fatte distrazioni meccaniche operative ponno qualche volta lasciar adito alla diffidenza, menomare il valore e l'attendibilità alle deduzioni tratte dai successivi esperimenti; avvegnachè può nascere il sospetto, a mo' d'esempio, che particelle di curaro le quali già influenzarono in una maniera o nell'altra un qualche tessuto o liquido organico, fossero rimaste alla lor volta offese nei fisiologici loro attributi. Ma di fronte all'ineluttabile necessità ed agli imperiosi bisogni dell'economia, conveniva bene guardare freddamente in faccia tutte queste difficoltà e trovar mezzo onde vincerle ad ogni costo. D'altronde sì fatti ostacoli valgono a temperare la foga e l'entusiasmo, per mala sorte sì di frequente deluso, di colui che inesperto e pieno di fede move i primi passi nell'aspro e spinoso sentiero dell'arte sperimentale. Servono anche al provetto, dappoichè esse stimolano maggiormente ed allettano i proprii scientifici desideri, e talvolta conducono il vero scienziato a sorprendere in qualche parte la natura in mezzo ai suoi profondi misteri.

In quanto poi all'attendibilità dei risultati che io avrò l'onore di esporvi, e che si riferiscono agli esperimenti instituiti con curaro *usato*, m'affretto a dichiarare, che le cautele di cui mi sono circondato, le precauzioni colle quali ho proceduto furono tali e tante, come in seguito appariranno le prove, da mettermi intieramente al coperto da ogni attacco che l'incredulità e la diffidenza potrebbero muovere; laonde nutro fiducia che il mio dire, modestia a parte, riuscirà, almeno da questo lato, persuasivo e meritevole della vostra indulgenza.

Ora che vi ho confessato candidamente, o signori, gli

artifizi mercè i quali sono giunto a *moltiplicare*, per modo di dire, il curaro favoritomi ultimamente dall'egregio *Osculati*, e fare che bastasse alle esigenze de' miei studi, mi troverei in dovere di farvene conoscere i caratteri fisici e chimici: ma figurando essi rigorosamente rapportati nel mio primo lavoro, laddove specialmente trovansi riassunte in un solo prospetto le differenze caratteristiche di cinque varietà di curaro (1), e tenendovi molto alla brevità, tralascio di farlo, lieto di risparmiare anche qui una oziosa ripetizione.

È necessario però sappiate, o signori, che il curaro intorno al quale si aggirano i presenti studi è di due sorta, l'una confezionata dalla tribù degli *Yaguas*, l'altra da quella degli *Oreckones*; il primo, del peso di gr. 34,5, trovavasi ancora nel primitivo pentolino d'argilla fabbricato dagli stessi Indiani, ed era coperto d'alcune foglie secche allacciate con una sottile funicella; il secondo era entro un piccolo vaso di terra inverniciato, e pesava soli gr. 21,08.

Subito che ebbi accertata l'esatta simiglianza nei caratteri fisici e chimici di queste due sorta di curaro con quelle da voi anteriormente designate coi nomi *Yaguas-Osculati* e *Oreckones-Osculati*, fui sollecito di misurarne il grado ancora della forza venefica onde completare il necessario confronto.

Anzi tutto mi sia concesso di ricordare le conclusioni alle quali siamo giunti, io e *Dell'Acqua*, in seguito alla *titolazione* fatta sui cavalli e sui cani delle tre qualità di curaro denominate *Oreckones-Osculati*, *Yaguas-Osculati* e *Ticunas*. Esse possono così riassumersi:

1.° Le tre sorta indicate di curaro sono dotate del medesimo grado di potenza venefica;

2.° Uno qualunque di questi veleni inserito a dose minore di 40 centigrammi sotto la pelle di un cavallo in

(1) Op. cit. 35-36.

buon stato di salute e del peso di circa kilogr. 400, non cagiona alcun male;

3.^o Per determinare un grave avvelenamento, senza arrecare la morte, bisogna portare la dose fino a 150 centigrammi;

4.^o Quella mortale è di 160 centigr.

5.^o Un centigrammo inoculato ipodermicamente ad un cane di media statura (8-10 kilogr. di peso), produce grave veneficio;

6.^o 15 milligr. è pel cane la dose intollerabile colla vita.

Ed ora ecco alcune esperienze che hanno servito a stabilire il grado della forza venefica del nuovo curaro:

Esperimento 1.^o — 5 febbraio 1864. — Col metodo ipodermico innesto al fianco sinistro di un vecchio ronzino destinato alle esercitazioni anatomiche degli allievi, gr. 0,8 d'yaguas. Dopo due ore minge ripetutamente, ha copiose defecazioni, prova qualche sussulto muscolare nel treno anteriore e la pupilla è un poco più grande del normale. Questo mal'essere è di breve durata e l'animale tosto si ristabilisce in salute.

Esperimento 2.^o — 6 febbraio. — Il medesimo individuo trovandosi in lodevole stato di salute, riceve alle ore 8 ant. sotto la pelle all'ascella destra, gr. 1,5 yaguas. Verso le ore 10 denota leggier malessere; è preso da sonnolenza, socchiude gli occhi, lascia cadere penzoloni le orecchie e dura gran fatica a tenere alzata la testa: di tratto in tratto spalanca gli occhi di soprassalto come spaventato da un male ignoto che sente interiormente, e allora la respirazione si accelera ed in qualche punto la pelle diviene madida di sudore. Dopo pochi momenti gli arti anteriori sono presi da tremuli convulsivi violentissimi; l'animale accusa coi più espressivi atteggiamenti la paura, o meglio, lo spavento, che lo domina; gira intorno da una e l'altra parte lo sguardo stravolto e lo fissa quasi supplichevole sugli astanti

come ad implorare soccorso.... dilata e muove convulsivamente le pinne nasali; la quantità di saliva che si versa nella bocca è tale che lo spinge a continui movimenti di masticazione e di deglutizione; le mucose orali e nasali impallidiscono e, tutto ad un tratto, il povero ronzino precipita violentemente al suolo. Fa il possibile per rialzarsi, ma non vi riesce: — l'assalse allora una specie di delirio furioso; s'iniettano le congiuntive, l'animale cerca di mordere gli oggetti che gli si porgono davanti, scalpita coi piedi, il respiro diviene sempre più affannoso, il polso celere, assai teso e piccolissimo, e manifestasi una straordinaria sopraeccitazione dei sensi del tatto o dell'udito. Ma questo istantaneo aumento di vita sensifera esaurisce più rapidamente l'eccitabilità dei rispettivi nervi, onde pochi minuti dopo ebbesi a rilevare un grande mutamento nella fenomenologia: — al più straziante delirio subentrava infatti una imperturbabile calma, o piuttosto uno stato di prostrazione, di abbandono, di vera e profonda apatia: all'eretismo nervoso susseguiva lo stupore, l'abolizione delle facoltà volitive e sensienti: ai moti disordinati ed impetuosi l'assoluta immobilità: infine rallentavasi il respiro; tardo facevasi il polso, e tanto, che quasi sembrava si estinguesse la vita; l'animale perdeva le urine ed aveva la faccia bagnata da copioso e continuo scolo di lagrime.

In questo stato di agonia rimase il paziente per tre quarti d'ora; in capo ai quali ricomparve come per incanto un notevole miglioramento. A mezzo giorno si rimetteva spontaneamente in piedi; tutte le funzioni rientrarono nello stato normale. Solamente il modo di atteggiarsi nella stazione e nel moto, come pure lo stupido sguardo, avvertivano un leggiero ma persistente squilibrio nelle proprietà del sistema nerveo; ma ciò non tolse a che l'animale appetisse di gran buona voglia un manipolo di fieno che gli feci porgere.

Esperimento 3.° — 10 id. — Inserisco nel cellulare sotto cutaneo della regione ascellare destra di un puledro svizzero, moccioso, ma tuttavia in buonissimo stato di nutrizione e di forze, un pezzetto d'yaguas del peso di gr. 1, 6. Dopo 1 ora e 45 minuti si manifestano con grande violenza i primi sintomi di veneficio; in breve cade a terra colpito da generale paralisi, e muore 2 ore 25' dopo l' inoculazione del veleno.

Esperimento 4.° — Alle ore 10 ant. del giorno 5 marzo, pratico una piccola incisione cutanea al lato interno della coscia di un piccolo cane, e per essa introduco nel cellulare gr. 0, 01 d' yaguas: faccio altrettanto sopra di un altro cagnolino dello stesso peso, sostituendo però all' yaguas, l'oreckones. Cucita la pelle, li metto tosto in libertà. — Passano 35 minuti senza fenomeni apparenti; ma poi cominciano i tremori muscolari negli arti anteriori, susseguiti in breve tempo da completa paralisi generale. Ambo i pazienti giacciono prostesi al suolo come masse inerti e prive di vita: l'occhio soltanto e la punta della coda si muovono di tanto in tanto: avvi enùresi, dejezioni alvine copiose, epifora e lentezza somma di respiro. In tale stato rimangono per ben due ore; poi cominciano riaversi. — A sera saltellano ed abbajano allegramente, manifestando così il loro perfetto benessere.

Esperimento 5.° — d. d. — Sottopongo due cani d'ugual peso (kilogr. 9 per ognuno) all' innesto ipodermico di gr. 0, 015 yaguas l' uno, e gr. 0, 015 oreckones l' altro. Per 22 minuti, si contengono come se nulla loro fosse avvenuto di straordinario: dopo questo tempo hanno tremori negli arti anteriori, poi paralsi, che rapidamente si estende a tutto il corpo. Decorsi altri 30' li animali cessano di respirare.

I risultati di questi esperimenti provano:

1.° che il grado della forza venefica dell' yaguas è perfettamente uguale a quello dell' oreckones;

2.° che la dose di 8 decigr. innestati sotto la pelle non valgono che a produrre un lievissimo attossicamento nel cavallo ;

3.° che la dose massima per il cavallo tollerabile colla vita è di 15 decigr. ;

4.° che nel cane un centigrammo di curaro inoculato ipodermicamente basta per determinare un grave avvelenamento.

5.° la dose mortale pei cani di mezzana grandezza essere di 15 milligrammi.

In conseguenza di tutto ciò possiamo conchiudere, che alla pressochè nessuna differenza nei caratteri esterni e chimici fra questo curaro ed il *ticunas*, l'*oreckones-Osculati* e l'*yaguas-Osculati*, corrisponde una perfetta ugaglianza nel grado e nel modo della potenza venefica.

Un tale fatto, sebbene possa parere di lieve momento, è invece, come vedremo, di molta importanza, e varrà ad agevolare il nostro compito rendendoci assai più facile e spedita la via.

CAPO IV.

Curaro vero, curaro falso.

Ma ora sorge un grave dubbio, e di ben altra natura: questo oreckones, questo yaguas sono poi realmente due sorta di *legittimo* curaro ?

Gli autori francesi in generale chiamano col nome di curaro tutte indistintamente le sostanze adoperate dai popoli selvaggi dell' Africa e dell' America per avvelenare la punta delle loro armi o frecce da guerra e da caccia — *poison des flèches*.

Noi dobbiamo avversare interamente questa deplorabile confusione di cose e di idee; e senza punto mettere in

dubbio la celebrata potenza venefica di certi succhi vegetabili adoperati a questo uso, troviamo necessario di stabilire una esatta distinzione fra il *vero* curaro, quale è stato fisiologicamente definito da *Bernard*, ed i *falsi* curaro, dal medesimo autore chiamati *pseudo-curaro*.

In fisiologia chiamasi *curaro* quella sostanza venefica che introdotta nell'organismo vivente colpisce il sistema nervoso motore, distruggendo le sue proprietà e risparmiando in modo assoluto quelle degli altri elementi organici. Tutte le sostanze che portano il nome di curaro, ma che producono la morte per lesione di un altro sistema che non sia il nervoso motore, devono essere considerate come *falsi curaro*. Quindi *pseudo-curaro* è quello proveniente dalle sponde dell'Orenoco, che *Boussingault* donò a *Claudio Bernard* sulle punte di un fascio di frecce ⁽¹⁾: *pseudo-curaro* è l'estratto d'*inèe* nel quale gli *Pahouins* del Gabon intingono le loro frecce per la caccia dell'elefante; ed egualmente *falsi curaro* sono il *kongkonie* adoperato a questo uso dagli indigeni dell'Africa centrale, l'*echite* impiegato dai *Mandigues* della costa occidentale dell'Africa medesima, il succo dell'*upas antiar* (*arbor toxicaria*; Cops) di cui servovasi gli Indiani dell'Arcipelago delle isole Molucche e della Sonda, quelli del Macassar e di Giava ⁽²⁾. Le quali sostanze tutte, sebbene dotate pressochè del medesimo grado di potenza venefica del curaro, pure producono la morte per un altro meccanismo ed in virtù di proprietà ben diverse, le une, cioè, arrestando i moti del cuore, le altre paralizzando l'irritabilità della fibra muscolare, oppure estinguendo l'eccitabilità dei nervi sensibili.

Ciò posto e stabilito per fermo, è facile rispondere all'interrogazione che ci siamo fatta noi medesimi, se

(1) *Revue* ecc. 1865; p. 348.

(2) Atti dell'Accademia Fisis-medico-statistica di Milano; anno XXI; parte prima di questa Memoria; pag. 221 e seg.

cioè, l'oreckones e l'yaguas di cui è discorso sono *veri curaro*? — Per questo non abbiamo che a cimentarli con dei reattivi viventi; vale a dire, analizzare fisiologicamente gli elementi organici di un animale avvelenato e venuto a morte per uno di essi.

Esperimento 6.º — 3 id. — In 100 grammi di acqua comune sciolgo grammi uno d'yaguas: faccio lo stesso con grammi uno d'oreckones e altri 100 grammi di acqua. Ottenute così due soluzioni acquose di curaro ugualmente concentrate, prendo due rane acquistate la mattina innanzi sul mercato, e con un ago comune d'innesto intriso nella soluzione d'yaguas, pratico una inoculazione sotto la pelle al dorso di una di esse: asciugato diligentemente l'istrumento ne intingo la punta nella soluzione di oreckones, ed eseguisco una consimile operazione sull'altra rana. — Decorsi appena quattro minuti i due rettili s'accasciano sugli arti, inclinano il capo sul piano della tavoletta, socchiudono gli occhi, cessano dal gridare quando sono punzecchiati e sembrano morti: — infatti sollevando loro la testa od una zampa, stringendo fra i morsi di una pinzetta le loro dita fino a stritolarne le ossa, o pizzicando qua e là la pelle in diverse parti del corpo, non ci si riesce a ridestare il più piccolo movimento; la paralisi è generale, completa. Dopo altri 5 minuti cessano interamente i moti respiratori; persistendo sempre quelli del cuore. Messo allo scoperto questo viscere, continua a battere parecchie ore: l'irritazione, gli stiramenti del midollo spinale, la galvanizzazione del nervo ischiatico non valgono a produrre alcun movimento riflesso in nessuna parte del corpo; ma lo stimolo elettrico portato direttamente sui muscoli determina energiche contrazioni.

Dunque le due soluzioni sono egualmente innocue agli organi attivi della circolazione; non hanno alcun potere sulla contrattilità muscolare; ma paralizzano il sistema nervoso. — Ora resta a sapere quali dei due elementi ner-

vei viene ad essere colpito, se il motore, o quello della sensibilità — risponde a ciò il seguente

Esperimento 7.º — d. d. — Pratico la legatura dell'aorta addominale a due robuste e vivacissime raie ed innesto sotto la pelle del dorso, ad una di esse, l'yaguas, all'altra l'oreckones. Quando la paralisi è completa e la vita sembra essero estinta, punzecchiando le zampe anteriori dei ranocchi si determinano forti contrazioni nelle posteriori, senza che le parti che si trovano all'avanti della legatura dell'arteria aorta siano sede d'alcun movimento.

Questo fenomeno, facile a comprendersi e sul quale dovremo ritornare fra poco, prova in modo evidente e preciso che gli animali *sentono* e quindi che *la paralisi si limita ai nervi motori*.

Dallo quali cose discorse e dalle riferite esperienze emerge chiaramento dimostrato, che tanto l'yaguas quanto l'oreckones da noi posseduti sono *veri curaro*, cioè *veleni del sistema nervoso motore*.

CAPO V.

Misura venefica del curaro.

Ma non si pensi per questo che il grado di forza dell'azione venefica sia dipendente dall'essere l'un curaro legittimo e come abbiamo detto *vero curaro*, e l'altro *falso* o pseudo-curaro: il ticunas donato dall'*Osculati* al prof. *Patellani*; l'oreckonos-Osculati e l'yaguas-Osculati da me e dal *Dell'Acqua* sperimentati; le due qualità sulle quali si aggirano i presenti studii, sono tutti *veri-curaro*, come lo erano l'yaguas-Turati e l'oreckones-Turati descritti nel mio primo lavoro. Tuttavia la dose mortale, pei cani, delle primo cinque varietà fu, come abbiain veduto, di 15 mil-

ligrammi, mentre ad ottenere i medesimi effetti colle altre due sorta, bisognò portare la dose a 5 centigrammi! Lo stesso possiamo dire dei curaro sperimentati da altri fisiologi: così il *Polli* trovò che quello della Nuova Granata donato dai Padri missionari all'Ospedale Maggiore di Milano era pei cani micidiale alla dose di un solo centigrammo per la via ipodermica: *Bernard* uccise un coniglio iniettandogli nelle vene 2 milligr. di curaro: *Pelikan* per avvelenare mortalmente un altro coniglio dovette introdurgli nel tessuto cellulare centigr. 5 di curaro: infine è notoria la grandissima differenza che passa nel grado dell'azione venefica tra il curaro del Pará in generale e quello di Venezuela, che pure sono *legittimi curaro*. — E medesimamente si comportano le diverse qualità di *pseudo-curaro*, variando all'infinito nella intensità della loro azione venefica: — valga d'esempio il principio attivo dei semi d'*onage*, la cui tossica potenza, come venne sperimentalmente dimostrato da *Vulpian* e *Pelikan*, non ha confronto nè col *kongkonie* di *Clapperton*, nè coll'*echite* di *Aubry-Lecomte*.

Dunque il grado più o meno alto d'attività di cui può essere dotato il curaro non dipende ned'è in alcun rapporto colla sua qualità *vera* o *falsa*. La ragione di ciò io penso piuttosto che trovasi riposta interamente e *semplicemente* nel relativo stato di purezza. — Tutti sanno che il curaro è solubile; nonostante un poco di deposito rimane sempre al fondo del vaso che contiene la soluzione. Questa *posatura* rappresenta la parte impura o estranea al principio attivo del curaro e sta, quantitativamente, in rapporto inverso colla forza venefica del curaro; cioè, quanto più è abbondante la posatura tanto meno energici sono gli effetti del veleno, e viceversa. Quindi il grado dell'azione nociva del curaro è proporzionato al grado della sua solubilità: ed invero il *ticunas*, l'*oreekones-Osculati* e l'*yaguas-Osculati* erano molto più solubili del-

l'orekones-Turati e dell'yaguas-Turati, cioè quel curaro *depositava* meno di questo; e voi, o signori, ne conoscete le differenze rapporto al grado d'azione venefica.

Siccome poi alla maggiore o minore solubilità di questo veleno corrisponde un coloramento più o meno intenso del liquido dissolvente, io ho cercato di stabilirne il rapporto diretto col grado dell'azione deleteria, ed ho trovato che le soluzioni di colore più carico sono anche le più energiche.

Ed ora sono lieto di poter aggiungere che allo stesso *Bernard* emersero identici risultamenti. Egli praticò una serie di soluzioni acquose egualmente concentrate, ma con curaro di origine diversa; ne fece una con curaro del Parà, donatagli dal Sig. *Vincent*; un'altra con curaro proveniente dalle rive dell'Orenoco, offertagli dal Sig. *Emilio Garrey*; una terza con quello che ebbe in dono dal Sig. *Nelaton*; un'altra con curaro di Venezuela procuratogli dal Signor *Rayer*; ed un'ultima finalmente con del curaro posseduto dal Sig. *Boussingault*. Esaminando queste cinque soluzioni *Bernard* constatò una marcata gradazione nella tinta del loro colore: esperite sulle rane trovò, che *quella di color più fosco era la più attiva* (1). — Per la qual cosa egli pure sembra disposto ad ammettere l'esistenza di uno stretto rapporto tra la forza venefica di una soluzione curarica e la tinta del suo calore, potendosi ragionevolmente supporre che le dissoluzioni di colore più carico contengano, sotto lo stesso peso e volume, una quantità più considerevole che le altre di estratto o parte attiva di curaro.

Di questa maniera dissipato ogni dubbio sulla natura e proprietà del nostro curaro; dimostrata la perfetta uniformità nel grado dell'azione tossica tra l'orekones e l'yaguas, il rapporto di questa con quella posseduta dalle

(1) *Revue*, ecc. 22, avril 1865.

altre sorta di curaro da noi studiate anteriormente; esposti infine i nostri pensamenti intorno l'influenza che alcune fisiche modalità potrebbero esercitare sul grado dell'azione venefica del *vero* curaro, ci sembra adesso di poter avanzare più rapidamente e con maggior sicurezza nello studio degli argomenti fisiologici che lo riguardano. — Cominciamo con quelli che si riferiscono alla sua azione sui tessuti morti: ci faremo in seguito ad indagare il modo suo d'agire sulla materia viva e sugli animali.

CAPO VI.

Influenza del curaro sulla rigidità cadaverica e sulla putrefazione.

E inutile ch'io spenda parole per dire cosa è, quando e come avviene la *putrefazione*. Non v'ha di certo fra noi alcuno che possa ignorare il modo col quale si opera la scomposizione organica putrida, o che non conosca lo stato e le condizioni essenziali ed accidentali che possono favorire o ritardare questa operazione elementare e naturale. — Ma lo stesso io stimo non doversi nè potersi fare riguardo il fenomeno che suole essere indicato col titolo di *rigidità cadaverica*; avvegnachè molte ipotesi furono create per darne la spiegazione, e nessuna venne fin'ora accettata come un vero (1). Eccovi in poche parole lo stato attuale della questione:

(1) Tolgo dal reputato *Giornale di Anatomia e Fisiologia patologica*, pubblicato dal prof. GIACOMO SANGALLI la pagina seguente che contiene esattissime nozioni elementari su questo fenomeno, espresse con pratico discernimento e con molta chiarezza.

• Ordinariamente 10-12 ore dopo la morte il cadavere offre la muscolatura esterna sì dura e contratta, da aversene immobili le articolazioni. Questa è la rigidità cadaverica — *rigor mortis*, *rigor muscularis*. — Essa manifestasi nei muscoli volontari, specialmente

Kühne studiando la causa della morte istantanea negli animali riscaldati, riconobbe che esiste nei muscoli una sostanza precipitabile dal calore, che si coagula apportando la rigidità muscolare, precisamente alla temperatura in cui muojono gli animali, a 34° nei muscoli di rane, a 45°

nei flessori ed adduttori, i quali si fanno perciò più corti e grossi senza il menomo cambiamento di posizione, giacchè ne sono incolti in quello stato qualunque in cui trovansi. Per essa la mascella inferiore vien portata in alto e si serra contro la superiore, l'avambraccio e la gamba sono condotti in semiflessione, il pollice delle mani in lieve adduzione.

Le parti, che freddansi per le prime, sono parimenti le prime a diventare rigide dopo la morte. Da prima danno indizio del fenomeno la mascella, poi il collo o le estremità.

Questa alterazione cadaverica comincia 10-15 minuti dopo l'ultimo respiro, va gradatamente aumentando ed estendendosi alle varie parti del corpo, e colla costanza del suo decorso dimostrasi abbastanza come un fenomeno puramente fisico. È nel suo colmo 15-18 ore dopo la morte e gradatamente scompare con quell'ordine, con cui ebbe luogo.

Il principio di questo fenomeno fissa il termine della contrattilità muscolare; difatti le correnti galvaniche non possono rieccitare la contrattilità dei muscoli di tal guisa irrigiditi. Con esso comincia la dissoluzione del muscolo.

La rigidità in discorso manca nei cadaverini di feti immaturi, non manca nei cadaveri dei soffocati; perfino si manifesta nei muscoli di parti state paralitiche: è di breve durata nei cadaveri di individui avvelenati di sostanze narcotiche. È forte e presto si manifesta nei cadaveri di individui morti nel pieno della robustezza: è leggiera nei cadaveri dei tabidi, degli idropici e dei neonati. *

* Il freddo accelera e protrae la rigidità: il caldo e l'umidità al contrario l'abbreviano, accelerando essi i fenomeni della putrefazione. *

* Infine la rigidità propria del cadavere vuol essere distinta da quella che si manifesta nella sineope e negli assiderati. Gli individui presi da sineope offrono una rigidità, la quale compare d'un tratto e scompare senz'ordine, ripiglia quando il muscolo contratto sia stato

pei muscoli di mammiferi, a 48° pei muscoli d'uccelli (1). Al pari di *Brücke*, *Müller* credette che la rigidità muscolare fosse dovuta alla solidificazione della fibrina del sangue; ma in appoggio di questa ipotesi, del tutto erronea, egli non fece alcuna sperimentale dimostrazione. V'ha chi connette questo fenomeno colla mancanza d'ossigeno nel sangue dei muscoli. Qualcuno, e fra questi *Beclard*, ritengono che la causa della rigidità dipenda dalla cessazione del circolo sanguigno nel muscolo e della nutrizione del medesimo. Altri infine ne riposero la causa nella coagulazione dell'adipe che circonda il muscolo; ma esposto un cadavere alla temperatura di 38 gradi, l'adipe essendo liquido, la rigidità non solo avvenne, ma in meno tempo e con maggior forza che non in condizioni differenti.

L'esame del liquido circondante il muscolo, non porrendo base a spiegare il fenomeno di cui si parla, questo doveva dipendere, secondo certi fisiologi, da cause intrinseche alla sostanza del muscolo stesso — dalla caratteristica sua proprietà? *Schiff* lo afferma colle seguenti parole « *la rigidità cadaverica non è altro che una contra-*

disteso, e cagiona contratture le più svariate delle membra. Si distingue la rigidità degli assiderati in ciò che essa pure può essere tolta colla trazione delle membra contratte, e nella distensione loro odesi una seriechiolata, come se un pezzetto di ghiaccio venga rotto. Di più la rigidità cadaverica vuol essere distinta dalla congelazione del cadavere o dall'indurimento del tessuto cellulare sottocutaneo dei bambini. Si badi che nella congelazione del cadavere anche la cute è rigida e dura, che tutto il corpo è ritto, e paro a chi lo smuove d'un solo pezzo. La durezza della cute affetta da sclerema persiste, cessata che sia la rigidità muscolare: a riguardo di questa durezza si rifletta, che nei bambini l'adipe in gran copia esistente sotto la cute della faccia e delle natiche si condensa, ed ai meno esperti può far credere all'esistenza dello sclerema, non che alla rigidità cadaverica. » *Vol. III, fasc. IV, pag. 221-223.*

(1) *Cosmos*, 27 dicembre 1861 e *Annali di Chimica ecc.* del prof. *Polli*, vol. XXXIV, febbraio 1862.

zione idiomuscolare che avviene lentamente e perdura, giunta al suo massimo, lungo tempo dopo la morte ». Posto ciò era naturale e diveniva necessario di indagare quale poteva essere l'irritamento atto a produrla — forse la natura o qualche condizione sconosciuta del succo muscolare? (1) *Chevreuil, Berzelius, Liebig*, ammettono che il succo muscolare sia leggermente acido; ma essi, secondo *Schiff*, molto probabilmente esaminarono la carne di animali uccisi da qualche tempo (2). Solo qualche ora dopo la morte nell'uomo, nel cavallo, nel cane e nella maggior parte dei mammiferi, il succo muscolare neutro durante la vita ed immediatamente dopo la morte, si va facendo acido in breve tempo, e tanto più rapidamente, quanto più l'individuo è in condizioni che facilitano la fermentazione acida degli umori e del tessuto muscolare stesso, come allorquando i muscoli sono stati spossati per ripetute contrazioni. Or bene, se la rigidità cadaverica è dovuta allo sviluppo ed al progresso di questa acida fermentazione nella sostanza del muscolo, si deve poter produrre la rigidità cadaverica in un muscolo vivente sottoponendolo all'azione del succo espresso da un muscolo rigido: ed è appunto ciò che fece l'illustre fisiologo di Firenze (3). Spremuta un muscolo rigido d'un cavallo e bagnati con esso i muscoli posteriori del collo d'un piccione, o le estremità di una rana, dopo poco tempo, quello

(1) Il succo muscolare è una sostanza assai complicata e cambia da un momento all'altro di composizione; vi si rinviene la creatina e la creatinina, materie analoghe all'urea e provenienti dalla decomposizione delle sostanze azotate; poi dell'acido lattico, della potassa, dello zucchero ed anche una materia glicogenica.

(2) Vedi breve sunto di una *Lezione* del prof. *Maurizio Schiff*, raccolta e pubblicata dall'egregio dottore *Annibale Norsa* nel giornale medico *L'imparziale*, anno III, N. 9, 1.° maggio 1863.

(3) Ucciso però un porcellino d'India od un coniglio per dissanguamento il succo del muscolo rigido ha palese acidità, come se si trattasse d'altro mammifero.

è obbligato a stare a testa alta e le gambe di questa divengono stecchite: — tale risultato però non è di lunga durata, causa la circolazione di liquidi alcalini (in vita), che neutralizzano l'acidità del succo impiegato e ne rende passeggiere l'azione.

Ma lo *Schiff* ha in seguito verificato che non sempre nella rigidità cadaverica si sviluppa fermentazione acida: difatti nei conigli e nei porcellini d'India, nemmeno nella rigidità completa trovasi, spremendo il succo muscolare, traccia alcuna di acidità, invece è palese l'alcalinità (1); eppure anche questo succo ha azione irritante sul tessuto muscolare e ne cagiona la rigidezza; essendochè la potassa stessa e gli alcalini in genere sono ugualmente irritanti muscolari (2).

Schiff fece un altro curioso esperimento: legata l'aorta addominale in un coniglio, ha osservato, oltre la sopravvenuta rigidità nelle parti posteriori, differenza di reazione nel succo spremuto dai muscoli anteriori e posteriori, per questi essendo acida, e più che non lo sarebbe stata se l'animale fosse perito dissanguato, per quell'alcalina per la continuata circolazione.

In mezzo a tante incertezze parmi non doversi trascurare gli esposti concetti che, convalidati da apposite esperienze, sviluppa di recente la scuola fisiologica di Firenze.

(1) Mi permetto di qui osservare che fino dall'anno 1861 l'insigne *Kühne* aveva scoperto che gli acidi minerali diluiti ed alcuni sali, come il cloruro sodico, sono irritanti chimici specifici dei muscoli; mentre l'acido lattico, la glicerina ed alcune altre sostanze sono al contrario eccitanti chimiche specifiche dei nervi. Anzi da questa maniera di comportarsi dei tessuti nerveo-muscolare riguardo agli agenti che sono capaci di eccitare le loro proprietà, *Kühne* ne trasse partito per dimostrare, come *Bernard* ha fatto col curaro, l'indipendenza fisiologica di questi due nobilissimi elementi organici.

(2) *Du Bois-Reimond* ha constatato che realmente i muscoli rigidi dei cadaveri danno una marcata reazione acida.

Nello stato attuale della scienza sono quelli che meglio si raccomandano; gettano anzi un insperato sprazzo di luce sopra alcuni fenomeni inerenti alla tonicità muscolare, alla rigidità cadaverica ed alla dissoluzione putrida che ebbi campo di rilevare negli animali da me sottoposti ad esperienze comparative fra l'azione del curaro e quella della stricnina. — Io aveva osservato che tutti gli animali venuti a morte per avvelenamento stricnico, conservavano maggior tempo il *tono muscolare*, la rigidità cominciava più presto o durava minor tempo che nei cadaveri di quelli avvelenati col curaro. Ora, conseguentemente alle teoriche fiorentine, possiamo dire come quei fenomeni diversi provenissero dalla natura medesima della causa micidiale, la quale poteva o non avere influenza sulla fermentazione acida del succo muscolare, o sullo stato di conservata od esaurita contrattilità degli stessi muscoli. Ciochè rende ragione ancora del motivo per cui la rigidità avviene più presto e dura menò tempo nelle febbri a processo dissolutivo, principalmente nei paesi caldi, nei quali casi lo sviluppo dell'acido lattico è facilitato; nelle malattie convulsive e spasmodiche, nell'avvelenamento stricnico, nel tetano, ecc., ove il muscolo essendo rimasto lungamente in azione durante gli ultimi momenti di vita ha consumato, per le ripetute contrazioni, parte della sostanza che avrebbe dovuto colla decomposizione acida coagulare la sintonina e far perdurare più a lungo la rigidità dei muscoli medesimi.

Ma più che le teorie m'indussero a questa persuasione gli argomenti dimostrativi che seguono:

Esperimento 1.^o — 18 gennaio 1865. — Un cavallo in pessimo stato di nutrizione, affetto da cronaca corizza, che soffre da molti giorni nella scuola le torture delle esercitazioni chirurgiche, subisce per mia mano il taglio dei cordoni cervicali del grande simpatico, ed abbandonato alle forze medicatrici della natura, muore dopo quattro giorni per infezione purulenta. Il succo muscolare, che

è neutro appena successa la morte, dopo sei ore dà una leggiera reazione acida. — Un'ora più tardi pronunciasi la rigidezza nel treno posteriore, poscia nell'anteriore. Il succo espresso da un muscolo rigido offre una marcata reazione acida.

Esperimento 2.^o — 12 febbrajo. — Un vigoroso e ben pasciuto puledro affetto da moccio viene sacrificato alle ore 5 pomeridiano per dissanguamento, e rimane tutta la notte nel cortile ad una temperatura al di sotto di zero. La mattina susseguente verso le otto ore il cadavere presentava mediocrementemente rigide le estremità posteriori, la coda e le orecchie. A mezzo giorno furono presi da rigidità gli arti anteriori; solamente verso sera il collo, cioè 24 ore dopo la morte. — Il succo muscolare si fece leggermente acido verso la fine dell'esperimento.

Esperimento 3.^o — 20 gennajo e 1.^o febbrajo. — Tre cavalli attaccati da moccio confermato e farcino sono abbattuti colla puntura del midollo allungato. La rigidità cadaverica completa non compare che dopo 24 ore circa in tutti gli animali, e con essa l'acidità, ma pochissimo pronunziata, del succo muscolare.

Esperimento 4.^o — 20 febbrajo. — Alle ore 11, 15' amministrasi per bocca ad una cavalla orba, vecchia e mal nutrita grammi 20 di estratto alcoolico di noce vomica sciolto in gr. 200 d'alcool e gr. 300 di aqua tiepida. Alle ore 11, 30' è presa da violenti accessi tetanici, i quali ripetendosi senza tregua e con crescente intensità, troncano la sua misera esistenza alle ore 11, 45'. — Alle 2 pom. la rigidità è già pronunziata nelle parti più muscolari del corpo; alle 3 ne son prese anche le estremità.

Esperimento 5.^o — 4 dicembre 1864. — Cavallo da sella, d'anni 10, di razza fina, condannato a morire per moccio. Prende per bocca una soluzione alcoolica di gr. 1, 5 solfato di stricnina. Dopo mezz'ora tetano generale, 15

minuti più tardi morte. — La rigidità muscolare si manifesta 1 ora e 1/2 dopo la morte.

Esperimento 6.^o — 7 marzo 1865. — Iniezione ipodermica di gr. 1 solfato di stricnina sciolto in gr. 10 di acqua ed alcool, eseguita colla siringa di Pravaz sopra un robusto cavallo rinunziato alla scuola per *capostorno*. L'avvelenamento manifestasi 12 minuti dopo terminata l'operazione: gli accessi tetanici aumentano sempre d'intensità; l'animale lotta colla morte per ben tre ore e soccombe verso le 4 pom. — Dopo un ora il cadavere vien preso da notevole rigidità. Alle 8 ore la rigidità era pronunziatissima e generale.

Esperimento 7.^o — 1.^o marzo. — Quattro cani di media grandezza sono destinati a morire per veneficio stricnico — La dose è la medesima per tutti, cioè 1 centigr. di solfato di stricnina; ma la via d'introduzione del veleno è diversa: nell'un cane scegliesi quella del ventricolo, nell'altro quella del retto, in un terzo l'ipodermica, nell'ultimo quella per le vene. Il cane che riceve l'iniezione stricnica direttamente per la giugolare, è colpito da morte istantanea, e la contrattura cadaverica sopraggiunge dopo tre ore; gli altri tre dopo 15 minuti camminano stecchiti, colla spina inarcata, sguardo pauroso e, mossi brevi passi rigidi sulla punta dei piedi, cadono a terra l'uno dopo l'altro colla testa in avanti e le estremità fortemente distese e tirate all'indietro. La morte avviene entro mezz'ora nello stadio tetanico; la rigidità cadaverica tien dietro dai 20 ai 40 minuti dopo la cessazione della vita.

Esperimento 8.^o — 3 id. — Faccio strozzare un cane; uccido un altro con un centigr. di stricnina messa sotto un lembo di pelle: in quello la rigidità ha principio 5 ore dopo la morte e dura 5 giorni; in questo manifestasi 50 minuti dopo la morte e cessa nel termine di tre giorni.

Esperimento 9.^o — 4 id. — Taglio la carotide ad un

canè e lo lascio morire per dissanguamento; un altro lo avveleno con milligr. 15 di curaro applicato sotto la pelle. La rigidità cadaverica sopraggiunge contemporaneamente nei due animali — 5 ore dopo la morte — ed ha una durata eguale di quasi 6 giorni.

Esperimento 10.^o — 11 novembre 1864. — Introdussi nei muscoli cosciali di un gattino di due mesi d'età la punta di una freccia della tribù degli *Oreckones*. Al vice-assistente sig. *Assandri* affidai l'incarico di sorvegliare il paziente o di riferire sull'esito dell'esperimento. Egli mi presentò dappoi la seguente relazione:

» Sei minuti dopo essere stata infitta la freccia si manifestarono i sintomi d'avvelenamento, e la morte tenne dietro verso le ore 9 1/2 ant., cioè 12 minuti dopo l'introduzione dell'avvelenato dardo. Il cadavere fu tenuto in ambiente la cui temperatura media era di + 11°C. — Ad un'ora ed un quarto pom. incominciò la rigidità nel treno anteriore e subito dopo nelle parti posteriori; il collo era la regione più rigida del corpo e le articolazioni tarso-metatarsiche rimasero ancora alquanto tempo flessibili, come puro la coda. La rigidità persistette fino al giorno 16 del detto mese, in cui comparvero i primi indizj di putrefazione. — Cessò la rigidezza pressochè collo stesso ordine col quale ebbe cominciamento, cioè le prime parti a rilassarsi furono le articolazioni del collo e dell'arto anteriore che non rimase appoggiato sul tavolo, indi quelle della spina dorso-lombale e per ultimo quelle delle estremità posteriori e della coda. — Alla sezione cadaverica eseguita il giorno 18 si rilevarono alterazioni generali di avanzata putrida dissoluzione. »

Queste esperienze, oltre di venire in appoggio alle dottrine dell'illustre *Schiff*, dimostrano che il curaro esercita nessuna influenza specifica ben marcata sulla rigidità cadaverica; ma esso ritarda alquanto la putrefazione, come meglio appare dai seguenti esperimenti:

Esperimento 11.^o — 6 id. — Temperatura media + 14°C. In un vaso di cristallo verso 25 grammi di acqua distillata che contiene in soluzione 5 centigrammi di curaro, e vi immergo un pezzo di muscolo del peso di 5 decigrammi, tolto dalla coscia d' un cane morto annegato da oltre 24 ore. Preparo un altro vase cogli stessi ingredienti, meno il curaro, e copro la bocca dei recipienti con pannilino. — Dopo due giorni il contenuto del primo vase emana nessun odore, quello del secondo svolge un leggier odore di putrefazione. Decorsi altri tre giorni la carne messa nell'acqua curarizzata esalava pochissimo odore di putredine, quella che trovavasi nell'acqua pura era diffluente e molto fetida per avanzata putrefazione.

Esperimento 12.^o — d. d. — Temp. media + 14°C. Cavo dalla *cefalica* di un cavallo sano, che da 5 ore aveva consumata la sua *razione* di fieno e biada, grammi 20 di sangue; lo allungo con grammi 40 di acqua e metto la miscela, divisa in parti eguali, in due bicchieri di vetro, uno dei quali contiene un grammo di soluzione aquosa di curaro (acqua gr. 09; curaro gr. 01).

14. Novembre. — Nessun odore emanano i liquidi.

17 d. — La miscela che contiene curaro non manda odore; quella senza curaro esala leggier fetore.

18. d. — Puzzo di corruzione appena percettibile nel primo bicchiere, forte nel secondo.

Esperimento 13.^o — 2 agosto 1865. — Temp. media + 20°C. Colloco in tre bicchierini di cristallo un'egual quantità di carne fresca di cavallo. Nel bicchiere *a* metto 15 grammi di acqua distillata pura; nel bicchierino *b* 14 grammi di acqua ed un grammo di soluzione di curaro (acqua gr. 09; curaro gr. 01); nel terzo bicchierino *c* 15 grammi di acqua e centigrammi 10 di acido fenico. — Dopo 24 ore l'infuso del recipiente *a* è già putrido: quelli dei recipienti *b* e *c* si mantengono incorrotti.

6 Agosto. — La putrefazione procede attiva e rapi-

dissimila nell' infuso coll' acqua pura; il processo di decomposizione putrida è manifesto anche nell' infuso coll' acqua curarizzata, ma procede assai lentamente; l' infuso coll' acido fenico non dà alcun segnale di putrefazione.

3 Settembre. — La carne del bicchierino *c* è perfettamente conservata, cioè non offre alcun indizio di corruzione. — Due mesi più tardi, levata dal vase, sembrava ancora carne fresca.

CAPO VII.

Influenza del curaro sulla vita degli animali.

L' azione micidiale del curaro sulla vita di molti animali è stata riconosciuta fino da quando lo studio di questo veleno giaceva nei primordii della sua infanzia. Nostro compito è ora quello di cercare di stabilire fino a qual punto si estende nel regno animale la sua tossica potenza, e precisarne possibilmente i confini.

Io avrei voluto dare molto maggiore estensione a questa parte del mio lavoro; ma la scarsa quantità della materia venefica di cui poteva disporre e la difficoltà somma di potersi procurare gli animali necessarj, me lo vietarono.

Eccovi il quadro degli animali che ho potuto sottoporre ad esperimento:

Infusorj } Vibrioni, batterj, plesconie, spirilli, colpodì ecc.

Invertebrati	{	1. <i>Parassiti</i> . — Entozooi, epizooi.
		2. <i>Annelidi</i> . — Lombrichi, sanguisughe.
		3. <i>Molluschi</i> . — Molluschi cefalati: lumacone Rufo, chiocciole.
		4. <i>Grostei</i> . — Gamberi di fiume.

- Vertebrati {
5. *Batracchii*. — Rane.
 6. *Saurii*. — Lucertole, ramarri.
 7. *Pesci*. — Tinche, lote.
 8. *Uccelli*. — Galline, colombi, passeri, rondinelle, beccafichi.
 9. *Mammiferi*. — Cavalli, muli, asini, cani, gatti, conigli, ratti, pipistrelli.

ESPERIENZE SUGLI INFUSORI.

Esperienza 1.^a — Al microscopio di *Plössl* colle oggettive N. 5, 6 e 7 e l'oculare 2.^a all'ingrandimento cioè di 550 diametri, esamino un goccia di sangue da 20 giorni estratto dalla giugulare d'un cavallo sano. Giova avvertire che questo sangue era stato allungato con altrettanta acqua distillata e tenuto esposto all'aria in ambiente di + 9 a + 15.^o C. — La goccia di sangue, che trovavasi nel campo microscopico sopra sottile laminetta di vetro, era piena zeppa di vivacissimi bacterj e vibrioni. Vi feci pervenire in contatto una piccola goccia della titolata soluzione di curaro, la quale fece nascere all'istante un movimento vorticoso dipendente, io credo, dal grado diverso di densità dei due liquidi, ma nessun effetto produsse sugli infusorj: dopo due; tre, quattro ore essi continuavano a muoversi colla massima vivacità.

Esperienza 2.^a — Il liquido del bicchierino *a*, che ha servito alla 13.^a esperienza sulla putrefazione, contiene molte monadi, molte colpodi ed alcuni spirilli. Mescolo a 20 gocce di questo liquido 10 gocce di soluzione di curaro. Nessun effetto si manifesta sugli infusorj: dopo 15 ore sono ancora pieni di vita; due giorni più tardi egualmente.

Esperienza 3.^a — In una qualità d'aceto ordinario rinvengo innumerevoli plasconie e moltissime anguillette molto grandi. Prendo mezzo bicchierino di questo aceto e vi scioglio dentro 5 centigrammi di curaro.

Osservato il liquido in diverse ore del giorno, e tre giorni dopo ancora, trovai gli infusorj vivacissimi, ma diminuiti in numero.

Esperienza 4.^a — Il giorno 20 novembre posi in due calici di cristallo, *a* e *b*, una eguale quantità di sangue nero rappreso nei vasi d'un cavallo morto per malattia di fegato. Aggiunsi, nel calice *a* grammi 5 di acqua distillata, nel calice *b* grammi 4, 5 acqua e decigrammi 5 soluzione di curaro: coperti i vasi semplicemente con un foglietto di carta, li lasciai esposti all'aria, la cui temperatura alternavasi dai + 7.^o ai + 14.^o R.

2 Dicembre. — Non vi sono ancora infusorj nè in un liquido nè nell'altro.

8 d. — Cominciano a presentarsi alcuni bacterii nel calice *a*, ma i loro movimenti sono lenti ed assai limitati.

12 d. — Nessun infusorio nel liquido del calice *b*: i batterj di quello contenuto nel calice *a* crebbero in numero e sono vivacissimi.

20 d. — Allungai i due liquidi, che si erano condensati alquanto, con 5 grammi di acqua distillata per ognuno, portata prima alla temperatura di + 28.^o R. — Scopersi in una goccia del liquido senza curaro una miriade di bacterj e di vibrioni assai vivaci; nessuno nell'altro liquido curarizzato.

23 d. — In mezzo al tritume animale del liquido *b* mi parve si distinguessero alcuni piccolissimi infusorj quasi privi di moto.

28 d. — Verifico la presenza di numerosi e vivacissimi vibrioni anche nel liquido organico curarizzato.

Esperienza 5.^a — 12 dicembre. Temp. media durante l'esperimento + 10.^o 50. R. —

Colloco una quantità uguale di carne cavallina fresca in due bicchieri *a* e *b* con acqua distillata: nel bicchiere *a* aggiungo due grammi di soluzione curarica.

15 d. — Il liquido del bicchiere *b* è coperto da una membranella di vivaci batterj: quello del bicchiere *a* non contiene infusorj.

20 d. — L'infuso *b* è zeppo di colpodì, monadi e batterj in pieno vigore di vita. L'infuso *a* contiene alcune colpodì immobili e chiuse come in una specie di cistide.

23 d. — Le colpodì del liquido *a* sono tutte divise, numerose e mobilissime; vi trovo anche delle monadi e dei batterj vivi.

Esperienza 6.^a — 22 novembre: temp. media + 11.° R. —

Preparo un infuso nell'acqua comune fredda di sostanze vegetabili (tritume di erbe secche, fieno, buccie di biade, ecc.) e lo ripartisco in due bicchieri *a* e *b*. Nel primo aggiungo una certa quantità di soluzione di curaro.

Il giorno seguente trovo già vive molte monadi e molti vibrioni nell'infuso *b*; nessuno in quello del bicchierino *a*.

25 d. — Oltre le monadi ed i vibrioni si vedono nel liquido *b* degli spirilli e delle navicelle che muovonsi e corrono con sorprendente agilità. Esaminato il liquido *a* lo trovo pure popolatissimo d'infusorj e specialmente di monadi, di colpodì e di navicelle. — Un mese dopo gli animaletti dei due infusi sono ancora vivi.

Queste esperienze provano chiaramente che il curaro non esercita alcuna azione nociva sopra gli indicati infusorj, sebbene valesse a ritardarne la nascita per qualche tempo.

CAPO VIII.

Azione del curaro sulla vita degli animali invertebrati.

1.

ESPERIMENTI SUGLI ENTOZOARI.

Esperienza 7.^a — 1 aprile 1865. — Raccolto il muco gastro-enterico di una rana che contiene molti *paramaecium*, lo metto, ugualmente ripartito in due vetri d'orologio *a* e *b*, commisto a gr. 1 di acqua leggermente zuccherata: al primo di questi *a*, aggiungo cinque gocce di soluzione di curaro.

Gli entozoi d'ambo le miscele sono vivacissimi dopo un'ora; meno 4 ore più tardi; immobili, ed in parte disfatti, dopo 8 ore.

Esperienza 8.^a — idem. — Due grosse *ascaridi* del cavallo (*ASCARIS MEGALOCEPHALA*, *Cloquet*), poste nell'acqua tiepida, si mostrano in pieno vigore di vita. Separo allora i due vermi mettendoli, ciascuno di essi, in un vase di vetro a parte con poca acqua, la quale, col bagno secco, è mantenuta alla temperatura uniforme di + 22.° R. — In uno dei vasi verso del curaro sciolto nell'acqua.

Visito gli elminti di due in due ore e li trovo sempre bene. — Il giorno susseguente il verme posto nel liquido avvelenato è più torpido ne' movimenti ed ha la coda flaccida: verso sera è immobile, la flaccidezza si estende a tutto il corpo e non risponde ad alcun eccitamento, per cui lo giudico morto — e lo era difatto.

L'altro ascaride visse 5½ ore.

Esperienza 9.^a — 10 idem. — Aperto lo stomaco di

un cavallo ucciso in piena digestione per le dissecazioni anatomiche, vi trovai una miriade di *spiroptere* (SPIROPTERA MEGASTOMA, *Rudolphi*) che brulicavano alla superficie esterna della massa degli alimenti ed entro un tumoretto alveolare sotto-mucoso, situato in vicinanza al cingolo cardiaco. Ne immersi una dozzina in un bicchiere di acqua pura e tepida; altrettante in un bicchierino di acqua curarizzata e riscaldata al medesimo grado.

Le spiroptere messe nel primo recipiente vissero 42 ore; quelle immerse nel secondo, ove eravi il curaro, vissero sole 28 ore.

2.

ESPERIMENTI SUGLI EPIZOARI.

a) *Insetti dipteri.*

Esperienza 10.^a — 25 luglio. — Al lato interno delle coscie di un asino, morto da due ore circa, stanno tenacemente attaccati alla pelle molti *ragni-mosche*, del genere *Hippobosca* (HIPPOBOSCA EQUINA, *Latrille*). Trapasso da una parte all'altra l'addome di uno di questi parassiti con un ago comune; lo stesso pratico ad un secondo, ma l'ago è prima intriso in una soluzione concentrata di curaro; un terzo insetto è lasciato intatto e custodito in una scatoletta di cristallo, convenientemente disposta per la libera circolazione dell'aria.

Dopo quattro ore nessuno dei tre animaletti è meno vispo di prima: — introduco una nuova quantità di curaro nel ventre di quello già inoculato.

Il giorno appresso gli insetti operati si portano benissimo; — tre giorni dopo sono ancora tutti vivi.

Esperienza 11.^a — 7 aprile. — Quattro larve dell'estro cavallino (GASTRUS EQUI, *Meigen*) sono infilate nel bel mezzo del corpo sulla punta di una freccia della tribù degli

Oreckones. Molte altre larve della medesima specie le immergo nella solita soluzione di curaro. — Le prime vissero ore 30; le seconde dai tre ai cinque giorni (').

(') È notorio il fatto della difficoltà grandissima, per non dire dell'impossibilità, che s'incontra nell'uccidere le larve degli estri gastrici dei solipedi: le indagini del *Numan* condussero alla conclusione « che inutilmente fino ad ora si sono adoperati i mezzi più efficaci e potenti per liberare i cavalli dalle larve degli estri: la durezza o l'insensibilità della pelle di queste larve essendo talo, che prima si offendono i tessuti del canale digerente anziché rimanerne esse attaccate »: e l'*Ercolani* osserva « che il modo con cui si tengono infisse nella mucosa non permette che le sostanze anche venefiche introdotte nello stomaco vengano solo a contatto colla loro bocca; oltre di che esse sono dotate di talo tenacità di vita che resistono persino al contatto delle sostanze le più acri. I purganti od i drastici non facendo staccarle, non hanno su loro alcuna azione ». Lo stesso *Ercolani* nella sua eccellente opera — *Dei parassiti e dei murti parassitari* (Bologna 1850) — ha riunito in un importante e curioso prospetto tutte le sostanze tentate per uccidere queste larve, e gli effetti ottenuti dai diversi sperimentatori (pag. 113 e seg.): *Reamur, Bourgelat, Schwab, Numan, Delabère-Blaine, Greve, Clark, White, Camper, Chabert* ed *Escherts* esperimentarono l'olio d'ulivo, quello di noce, l'acqua semplice o di fiori d'arancio, l'aceto, il vino, l'alcool, l'essenza di trementina, il tabacco, l'oppio, il salo comune, lo zolfo, l'assa fetida, l'estratto alcoolico di noce vomica, la nareotina, il solfato di morfina, la stricnina, il solfato di rame, l'acqua di calce, il sublimato corrosivo, l'arsenico, l'aconito, il giusquiamo, la cicuta, la belladonna, lo stramonio, l'acido cloridrico, il cremortartaro, il calomelano, l'allume, il tartaro vitroliato, il nitro, il salamaro, l'olio di lino, l'acido solforico, il nitrico ed il prussico, il cloro liquido e gasoso, l'ammoniaca, il decotto di *Graziola* col solfato di magnesia, l'olio empireumatico o diversi gaz: di tutte queste sostanze l'acido prussico, l'ammoniaca pura, il cloro liquido e gasoso sono quelle che dispiegarono un'azione venefica pronta e ben marcata; tutte le altre riuscirono dal più al meno innocue, per cui la conclusione pratica, come dice l'*Ercolani*, di tutti questi esperimenti si è il convincimento che nessuna delle sostanze adoperate può riuscire di una qualche utilità per uccidere le larve d'estro nell'ambito del canale intestinale, le sostanze che arrivarono più o meno sollecitamente al fine o non

b) INSETTI APTERI.

*Esperienza 12.** — Tuffai in alcune gocce di soluzione aquosa di curaro versate entro un vetro d'orologio, 3 o 4 pulci del cane (*Pulex canis*); ma per quanto facessi onde tenervele immerse, esse venivano sempre a gala e si portavano all'asciutto verso l'orlo del recipiente. Però il giorno appresso erano tutte morte.

*Esperienza 13.** — In un altro vetro d'orologio, contenente curaro sciolto nell'acqua, ho messo molti pidocchi di galline (*MENOPON PALLIDUM, Nitzsch*): quelli che hanno potuto raggiungere gli orli del recipiente vissero parecchi giorni, sebbene di tanto in tanto fossero irrorati o rincacciati nel veleno; gli altri dopo 24 ore erano colati a fondo, ove giacevano morti.

c) ARACNIDI.

*Esperienza 14.** — 18 giugno 1864. — Un cavallo destinato alle esperienze fisiologiche è affetto da *rogna dermatodettica*. Esposto l'ammalato ai raggi del sole si vedono correre in gran numero gli acari (*DERMATODECTES EQUI, Gerlach*) sulle croste e farsi strada fra i peli, caniminando sui medesimi, per sortire all'esterno: onde facile mi riesce di raccorne un buon numero per sottoporli all'azione del curaro. — Messi nella solita soluzione, e tenuti d'occhio con

essendo adoperabili, come il cloro liquido o gasoso e l'acido prussico, o non sapendo se più danno recherebbero ai cavalli di quello facciano le larve, se pure adoperate come converrebbe toccassero il fine cercato, come l'ammoniaca, e gli acidi cloridrico, solforico e nitrico.

Laonde non recherà grande meraviglia se anche il curaro sortisse di poco effetto sulla vita di questi parassiti.

una fortissima lente, si vedono eseguire vari movimenti colle zampine, poi rimanere immobili. Levati fuori dal bagno avvelenato, ed esposti al sole sulla carta nera, riprendono il moto e camminano lestamente. Attuffati di nuovo gli acari nello stesso liquido, e lasciati per 24 ore di continuo, perirono tutti.

3

ESPERIMENTI SUGLI ANNELIDI.

Esperienza 15.^a — 12 dicembre 1865. — Per una piccola scalfittura della pelle introduco circa un milligrammo di curaro secco nel corpo di un grosso verme di terra (*Lumbricus terrestris*): ciò fatto lo lascio in libertà sopra un grosso strato di terra umida, previamente disposto entro largo recipiente, — esso scompare all'istante sotterra.

Due ore dopo vado in traccia del verme, e lo rinvento in pieno vigore di vita; appena toccata in un punto qualunque la superficie del suo corpo si convella energicamente come nello stato di perfetta salute. Decorse due altre ore lo trovai più pigro.

Ore 8 dopo l'innesto. — Giace il verme aggomitolato ed immobile alla superficie del terroso pavimento: punzecchiato ridestansi deboli contrazioni nelle anella che stanno all'avanti del punto ferito per l'operata inoculazione.

Il giorno dopo il suo corpo è flaccido e non risponde più alle punture ed agli stiramenti; però il capo conserva qualche tonicità nei tessuti e le ultime anella eseguiscono ancora qualche debole movimento.

Esperienza 16.^a — idem. — Immergo nella soluzione di curaro due lombrici, uno grande ed uno piccolo: amendue si agitano all'istante convulsivamente, come se provassero i più atroci spasimi; poi si avvolgono a spira sul

proprio corpo e rimangono immobili al fondo del vase. Stuzzicati due ore dopo colla punta di un ago, si contorcono violentemente; lo stesso avviene verso sera.

La mattina del giorno seguente il verme più piccolo è morto. — L'altro dura in vita quindici giorni: i movimenti della testa e dei primi anelli del corpo sono gli ultimi a cessare.

Esperienza 17.^a — 7 marzo. — Insinuo fra le labbra di una piccola incisione cutanea, nei tessuti sotto-dermici di una sanguisuga officinale (*Hirudo medicinalis*) vivacissima e ben nutrita, un pezzettino di curaro; ciò fatto la ripongo in una tazza di limpida acqua. Per un'ora e più essa si muove, gira e cerca di sortire dal recipiente: indi si arresta appiccicandosi alle pareti del vaso. Irritata colla punta di una pinzetta inarca leggermente il dorso, ma non cangia di posizione, nè eseguisce altro movimento.

8 d. — Tutte le funzioni della vita di relazione sono abolite; non sente più le irritazioni e le punture, si lascia staccare con facilità dalle pareti della tazza, ma l'eccitazione galvanica determina chiaramente alcuni moti vermicolari ed aumenta la secrezione mucosa della pelle.

9 d. — Giace la sanguisuga distesa ed immobile al fondo dell'acqua. La fibra muscolare ha perduta quasi interamente la sua proprietà.

12. d. — Uno strato di denso muco ricopre il corpo dell'annelide; nessuna eccitazione vale a provocare il più piccolo movimento muscolare. Esso era morto.

Esperienza 18.^a — idem. — Riunisco in un bicchierino gli avanzi della soluzione di curaro adoperata nelle antecedenti esperienze, ed allungata con altrettanta acqua, vi immergo un'altra mignatta.

Dopo tre ore è ancora in pieno vigore di vita.

13. d. — Il suo corpo è flaccido e prese una tinta verdastria: ha vomitato delle materie sanguinolenti, ed il li-

quido in cui trovasi è divenuto torbido e puzzolente. Levo fuori la sanguisuga e la ripongo in un grande vase di limpida acqua.

14. d. — Giace immobile e contratta al fondo del recipiente; irritata in diverse maniere si mostra insensibile; pungendole però la *cotila* move leggermente la coda. — Due giorni dopo la trovai morta.

4.

ESPERIMENTI SUI MOLLUSCHI CEFALATI

*Esperienza 19.** — 1 ottobre. — Pratico alcune trafitture sotto il mantello di un lumacone ignudo con un ago intriso di curaro. — Muore dopo 48 ore.

*Esperienza 20.** — 15 dicembre. — Levo l'operculo a due lumache comuni commestibili, ed alla stufa ne faccio sortir fuori gli animaletti. Li ferisco amendue in varie parti del corpo colla punta avvelenata di un ago, introducendo loro nei muscoli una rilevante quantità di curaro: — ritirano subitamente la testa e si rinsaccano nel loro guscio.

17. d. — Ad una elevata temperatura le lumache sortono dalle conchiglie e passeggiano pel tavolino: una però ha cangiato di colore ed è pigra assai ne' movimenti.

20. d. — Quella ammalata è morta; l'altra subisce una nuova inoculazione di veleno.

27. d. — È ancora viva, ma non esce dal ricettacolo. — Dopo un mese dava ancora segnali di vita.

5.

ESPERIMENTI SUI CROSTACEI.

*Esperienza 21.** — 3 novembre. — Inserisco sotto un articolo caudale di un gambero (*Astacus Fluviatilis*) di mezzana grandezza un milligrammo circa di curaro secco.

Messo in libertà entro un largo recipiente di terra, ove trovansi un poco d'aqua, cammina speditamente, sbatte la coda ed eseguisce ogni movimento con vivacità notevole per ben due ore; in capo alle quali diviene pigro, raccorcia e ripiega sotto il ventre la coda: rovesciato sul dorso vi rimane indifferente e non cerca neppure di rimettersi in piedi; le sue chele più non abbrancano; muove debolmente le altre coppie di piedi; però pungendogli l'ano sbatte la coda con qualche energia ancora.

Ore 5 dopo l'operazione. — Ogni movimento è abolito; anche i peduncoli e le branchie sono immobili: l'irritazione dell'ano produce un debole inarcamento della coda.

Due ore più tardi la superficie del suo corpo è disseminata di macchie verdognole: messi allo scoperto i fasci muscolari della coda, nè l'irritazione meccanica, nè l'eccitazione galvanica valgono a ridestare il più piccolo movimento.

Esperienza 22.^a — idem. — Due gamberi fluviatili piccolissimi sono lasciati per tre giorni consecutivi nel bagno di curaro, e non ne risentono alcuna azione nociva. — Desisto dall'esperienza e ad uno di essi introduco nei muscoli candalì una piccolissima particella di curaro solido: — dopo quattro ore era morto.

Fin qui solamente giunsero, o Signori, le mie ricerche sugli animali invertebrati. Era questo un terreno sì può dire vergine affatto di studj, dappoichè, ch'io sappia, non vi fu che *Bernard*, il quale, prima di me, cercasse l'azione del curaro sopra gli animali di questa grande divisione; ed ancora egli circoscrisse le sue indagini al gambero ed alla sanguisuga.

Io non ho fatto che sfrondare grossolanamente i primi rami della vergine foresta per aprire una strada all'inesplorato centro: ad altri più robusti omeri conviensi di proseguire nell'ardua impresa.

Intanto dalle mie poche esperienze, nudamente e fedelmente esposte, parmi di poter concludere:

1.° Che il curaro influisce sugli infusi organici, specialmente animali, ritardando notevolmente la nascita di diverse specie d'infusorj; però quando le plesconie, le colpodi, gli spirilli, i batterj ed i vibroni sono sviluppati, il curaro più non esercita sulla loro vita alcuna influenza.

2.° Che alcuni vermi gastro-intestinali del cavallo, siccome l'*ascaris megalocephala* e la *spiroptera magastoma*, soccombono sotto l'azione del curaro, ma assai lentamente.

3.° Fra gli epizoarj, l'*hippobosca equina* resiste perfettamente all'azione del curaro; lo stesso non possiamo dire delle larve del *gastrus equi*, del *pulex canis*, del *menopon pallidum* e del *dermatodectes equi*, i quali parassiti sono suscettibili di risentire i nocivi effetti di questo veleno.

4.° La potenza tossica del curaro si estende anche all'ordine degli annelidi, specialmente all'*hirudo medicinalis*.

5.° I molluschi cefalati presentano una grande resistenza all'azione di questo veleno. Tale resistenza varia di grado col variare della specie cui l'animale appartiene ed a seconda della stagione dell'anno in cui si opera.

6.° L'*astacus fluviatilis*, fra i crostacei, può essere col curaro mortalmente avvelenato.

CAPO IX.

Azione del curaro sulla vita degli animali vertebrati.

È universalmente ammesso come verità di fatto essere il curaro un potente veleno per tutti indistintamente gli animali vertebrati. Il curaro infatti è il più terribile strumento di morte che il selvaggio dell'America si abbia: la freccia, ove non fosse avvelenata, non varrebbe

di certo a difenderlo contro gli assalti del nemico. È per l'opera di questa droga che rendesi micidialissimo e temuto il dardo indiano; basta che la sua punta penetri in un muscolo, o nel cellulare sotto-cutaneo, od anche semplicemente nello spessore del corion perchè l'uomo colpito, o il *macaco*, o la *scimmia urlante*, o l'*yaguar* che fosse, siano irremissibilmente dannati a morte. — Gli Indiani del Napo sono amanti della carne del *tatou*, del *tardi-grado* e del *porco selvatico*, — ebbene, è con quest'arma avvelenata che essi vanno alla caccia di questi animali: i *botocudos* cacciano colle loro frecce il *caiman* ed il *lagarto*; e quelli e questi, come tutte le nomadi tribù selvagge dell'America, non possiedono arma migliore e più fida della freccia curarizzata; la quale finalmente, oltre di servire alla personale difesa ed ai bisogni della guerra e della caccia d'ogni sorta d'animali, non esclusi gli uccelli, viene vantaggiosamente adoperata anche per la pesca di molti animali aquatici e dei pesci.

Ora dunque la prima prova che l'influenza venefica del curaro si estende a tutte le quattro classi degli animali vertebrati, l'abbiamo nell'uso che ne fanno gli stessi popoli selvaggi che lo confezionano.

Una seconda prova di ciò, validissima e decisiva, è il giudizio quasi unanimamente espresso dai fisiologi che poterono convenientemente esperire la potenza micidiale di questo veleno. Infine, se volete, un'ultima conferma la trovate nei risultati medesimi di una lunga serie d'esperienze da me praticate sui cavalli, sui cani, sui gatti, sui conigli, sui ratti e sui pipistrelli, pei mammiferi; sopra diverse specie d'uccelli, di pesci, di sauri e di batraci per le altre tre classi di vertebrati; esperimenti che in parte trovansi riferiti nel mio primo lavoro, ed in parte furono o verranno esposti lung'h' esso il presente scritto.

Ma qui per altro non tralascerò di far osservare come

il nostro grande *Fontana* esternasse il dubbio che il curaro non valesse a dare la morte alla vipera. — Per un giusto tributo di onoranza a questo illustre personaggio, caro alla scienza e soprattutto all'Italia, noi dobbiamo soffermarci brevemente a discutere la sua opinione: ciò varrà almeno a provare una volta di più, che la condizione fondamentale dell' esperimentazione consiste nel ben determinare le circostanze relative al mezzo cosmico ambiente ed al mezzo organico, vale a dire allo stato *attuale* dell' organismo in sè e fuori di sè.

Fontana inoculando diversi animali or col veleno della vipera or col *ticuna* (curaro vero), vide che tutti morivano ad eccezione della vipera ⁽¹⁾. Era lo stesso di quello che contemporaneamente avveniva ad altri sperimentatori col veleno del rospo, i quali inoculandolo nelle rane e nei rospi medesimi, quelle morivano e questi no ⁽²⁾. — Ciò valse al *Fontana* anche d' argomento per sostenere essere il curaro di natura animale.

Sifatti esperimenti vennero naturalmente in seguito ripetuti da altri distinti tossicologi e fisiologi, fra i quali dai celebri *Stennius* ⁽³⁾ e *Bernard* ⁽⁴⁾, ma con risultati

⁽¹⁾ L' illustre decano della facoltà medica di Parigi prof. *Rayer*, nell' ultima *prelezione* di Medicina comparata ed esperimentale, citava ad esempio degno d' imitazione il nostro celebre *Felice Fontana*, il quale dopo avero fatte più di *scimila* esperienze col veleno della vipera, diceva: *Io posso essermi ingannato!*

⁽²⁾ È noto che il liquido secreto dalle ghiandole della pelle del rospo (*bufo vulgaris*) è un veleno potentissimo per le rane, arrestando in esse i movimenti del cuore. Pretendere che questo liquido inoculato nei rospi non determinasse alcun effetto pernicioso sul loro cuore, sarebbe come ammettere fra questi due animali, così vicini l' uno dell' altro, delle differenze di organizzazione assolutamente impossibili e per le quali, come dice *Bernard*, bisognerebbe rinunziare alla fisiologia sperimentale, frapponendosi ad ogni *determinismo* scientifico un insormontabile barriera.

⁽³⁾ *Stennius, Beobachtungen über Verjüngungsvorgänge in thierischen Organismus.* Rostock und Schwerin, 1853.

⁽⁴⁾ *Revue*, ecc. N. 8: 1865.

ben diversi: — Cotestoro accertano di aver uccise molte vipere e molti rospi col veleno tanto degli uni come degli altri animali, non che col curaro.

Come fare per discernere la verità in mezzo a queste enormi contraddizioni?

Io penso, a dirla breve, che la ragione stia, pei fatti, tanto da una parte come dall'altra, erronea solamente essendo la conseguenza che ne inferì il *Fontana*. — Se a qualche cosa valgono i dati dell'analogia, permettetemi, o signori, di ricordarvi gli esperimenti miei eseguiti sui molluschi, allorché abbiamo veduto soccombere un *lunacone-rufa* in 48 ore sotto l'azione del curaro e sopravvivere un mese e più all'innesto replicato di questo veleno un'altra *lumaca*. Ora, il primo esperimento, come vedete, venne eseguito nella stagione in cui questi animali trovansi in pieno vigore di vita; mentre il secondo ebbe luogo nel tempo d'ibernazione o di letargo, nel quale le funzioni vitali si eseguiscano imperfettamente e con straordinaria lentezza. Quindi l'esito diverso è in pieno accordo colle leggi della natura e trova facile spiegazione nel grado dell'attività funzionale in correlazione al fenomeno dell'annua periodicità; essendoché tanto più le funzioni organico-animali si trovano esercitarsi con vigoria e perfezione, tanto maggiormente gli animali risentono l'azione perniziosa dei veleni, e viceversa. Laonde gli animali ibernanti sotto l'influenza dell'esaurimento delle tendenze all'esplorazione (*Tommasi*), vengono degradati e respinti un anello più in basso nella grande catena dell'animalità, e come quelli sopportano dosi più alte di veleno e resistono più a lungo alle nocive perturbazioni. — Così a me sembra che questa medesima causa sia la sola per cui *Fontana* ottenne da' suoi esperimenti responsi tanto diversi da quelli che emersero alla generalità degli altri fisiologi sperimentatori. Egli non ha indicata la stagione dell'anno nella quale operò, ma si può dire con certezza che fosse quella in

cui tutti i rettili giacciono assopiti dal sonno. Ed era naturale che le sue vipere non risentissero l'azione micidiale del veleno della vipera e del curaro, od almeno non in grado tale da produrre la morte: mentre *Bernard*, *Stennius* ed altri, che riuscirono ad avvelenare mortalmente i rospi e le vipere col veleno di questi medesimi animali o col curaro, dichiararono di avere sempre operato nei mesi della state..

CAPO X.

Recettività al curaro degli animali vertebrati.

Precisati e riconosciuti i veri limiti entro cui si dispiega nel regno animale il potere venefico del curaro, possiamo scendere ad alcune considerazioni generali sul grado di resistenza opposto dagli animali vertebrati all'azione micidiale di questo veleno.

La questione del *dosare*, cioè di stabilire la *quantità* di un veleno o di un medicamento necessaria per ottenere un determinato effetto è nella terapeutica di estrema capitale importanza. Ma ciò non è, nè potrà mai essere di competenza del clinico; avvegnachè per quanto faccia, per quanto osservi, studj ed esperimenti, non giungerà mai ad un risultato positivo e scientifico; le induzioni e le norme che egli tentasse stabilire sarebbero vane espressioni di puro empirismo.

Gli è questa una verità che non occorre dimostrare: che se qualche medico non vi crede, è perchè non vuole o non può comprenderla.

Alla fisiologia, che è la scienza della vita, spetta di comparare la tenacità di questa nei diversi ordini o classi di animali cimentata con un veleno; o sìvvero la forza del veleno

con questi viventi reattivi, che sono gli animali. — Ma pur troppo anche il fisiologo fin' ora non seppe rinvenire in mezzo a tante difficoltà una via che potesse condurre direttamente a stabilire una norma esatta e generale di *dosatura*, una vera *dosologia*, la quale non fosse in una o in altra guisa insufficiente ed anche erronea. Voi sapete, o signori, che per comparare gli effetti degli agenti tossici e medicamentosi sugli animali di varia grandezza e di specie diversa, si ebbe ricorso fino dalla più remota antichità al dato fornito dal *peso* dei singoli individui; e da qualche tempo, a semplificare anche lo studio dei fenomeni della chimica fisiologica, mostrasi una grande tendenza a questo ingannevole metodo. — Io già confutai, col mio primo lavoro, la validità di questo mezzo per procedere alla *dosatura* del curaro. Ho dimostrato che se un cavallo del peso di chilogrammi 450 sopporta la dose di 150 centigrammi di curaro iniettato ipodermicamente, un cane di chilogrammi 10, che rappresenta la quarantacinquesima parte del suo peso, dovrebbe resistere alla dose di 33 milligrammi, che è circa la quarantacinquesima parte della dose tollerata dal cavallo: ma al contrario avviene che la dose tollerabile colla vita è, nel cane, di milligr. 10 solamente, — quindi ho dovuto dichiarare erronea la pratica che presume di stabilire una dosologia precisa e ragionata d' un rimedio o d' un veleno colla sola e semplice valutazione del peso degli animali. Ed ora, a rinforzo del primitivo nostro giudizio, vengono in acconcio le seguenti parole dell' illustre *Lussana*, che togliamo dalle sullodate *lettere* al dottor *Verga*:

« Raguagliando i risultati da me ottenuti sui mammiferi, sui volatili e sui rettili, con quelli presentati da *Polli*, *Moroni*, *Dell'Acqua* e *Mitchell*, parrebbe di poterne stabilire il seguente Prospetto degli effetti del curaro in relazione al peso degli animali sperimentati col metodo ipodermico:

Animale	Suo peso medio kilogr.	Dose del veleno (grammi)			L'azione mortifera sta al peso dell' animale, considerato come un kilogr., in ragione di gram.	Autori
		mortale	efficace ma non mortale	innocua		
Cavallo	4,50	1	1,5	0,4	0,004	Moroni e Dell' Acqua
Cane	10	0,01	0,005	—	0,001	Polli
Gatto	1	0,01	0,005	0,001	0,01	Lussana
Coniglio	1	0,0006	—	—	0,0006	Mitchell
Uccelli	0,01	0,00001	0,000005	—	0,0004	Lussana
Tartarughe	11.	0,22	0,18	0,1	2,00	Mitchell
Rane	0,02	0,000015	0,00001	0,000005	0,007	Lussana

« In base alla qui riferita serie di sperienze, lo trovo di assentire pienamente a quanto era già stato dichiarato da *Mitchell* in riguardo alle testuggini, e poi riconfermato nelle aeree ricerche di *Moroni e Dell' Acqua*, in riguardo ai cavalli ed ai cani. » — E conclude « essere assolutamente fallace questa legge, la quale, per li animali delle diverse classi o fin anco dei diversi ordini zoologici, intende di stabilire una *norma di dosatura dei rimedj in ragione del peso degli animali.* »

E fino qui ci troviamo altresì in perfetto accordo con *Bernard*; ma ce ne allontaniamo moltissimo allorchè egli ci asserisce, che un piccolo animale può sopportare delle dosi di veleno relativamente più considerevoli di quelle che riescono mortali ai grandi animali. — Il perno di tutto il suo ragionamento per sostenere sì strana tesi, aggirasi nel fatto che un piccolo animale ha, relativamente, più sangue di uno grosso — e nessuno contrasta la verità di questo fatto. Son note a tutti le sperienze di *Girard* ⁽¹⁾, *Gonbaur* ⁽²⁾ e *Cotin* ⁽³⁾

⁽¹⁾ *Traité d'anatomie vétérinaire*; 4.^e édition.

⁽²⁾ *Recueil de médecine vétérinaire*; 1853, pag. 1082.

⁽³⁾ *Traité de physiologie comparée des animaux domestiques*, Paris, 1856.

dirette a conseguire un dato aritmetico comparativo tra il peso del corpo e quello del sangue; il primo ha trovato che un cavallo del peso di kilogr. 387,500 aveva kilogr. 19,500 di sangue; il secondo da un cavallo il cui peso era kilogr. 443, ottenne kilogr. 21,300 di sangue, e da un altro del peso di kilogr. 509 ne ricavò kilogrammi 28,300: l'ultimo infine, dissanguato nel miglior modo possibile un vigoroso e ben nutrito cavallo, trovò che il cadavere pesava kilogr. 518 ed il sangue kilogr. 31, mentre un altro cavallo magro, emaciato e del peso di kilogr. 470, diede kilogr. 28,375 di sangue. Risulta quindi che la quantità del sangue rappresenta nel cavallo, termine medio, la diciottesima parte del peso totale dell'organismo; mentre nei cani, secondo i risultati delle mie esperienze e di quelle dei sullodati *Girard* e *Cotin*, sta nella proporzione di uno a dodici. Dunque un piccolo animale (canè) ha realmente, come dice *Bernard*, più sangue di un grosso animale (cavallo). — Ma v'ha di più. « *Le poison, egli soggiunge, agit uniquement dans le sang par sa quantité absolue à un moment donné, et plus un animal a de sang, plus l'action du poison se trouve affaiblie.* » Vero, verissimo anche questo quando si fatta legge viene interpretata nel suo vero e genuino significato: due cani di grandezza uguale — uno a digiuno da molto tempo, l'altro in piena digestione — il primo morrà sotto l'azione di 12 a 15 milligrammi di curaro, il secondo invece sopporterà la medesima dose di veleno senza gravi inconvenienti, e ciò per la semplice ragione che il prodotto della digestione aumentando la massa del sangue, il veleno viene a trovarsi maggiormente diluito, ed in proporzione del grado di diluzione, a perdere di energia. — Però allorchè si pretende generalizzare queste massime e si cerca d'importle come guida e termine di comparazione fra esseri appartenenti ad ordini diversi, e sopra questi principii si tenta di stabilire una norma di dosatura dei

rimedj e dei veleni, allora io dico che, il loro senso si altera, che sortesi di sbalzo dal cerchio della razionalità e del vero per ingolfarsi nell'errore, nell'incertezza e nell'empirismo.

Riflettete, o signori, per brevi istanti sulla questione gravissima di cui è discorso; considerate attentamente le conseguenze ed i malanni che alla scienza deriverebbero se si lasciassero correre senza una parola di protesta simili errori: errori che ingarbugliano la mente dei giovani ed immergono in un labirinto di dubbj e di incertezze ancora quella del provetto, onde è costretto limitare le sue utili investigazioni per avere il tempo di sceverare prima la verità dagli inorpellati rottami di una merce importata, — ed io sono certo che Voi compatirete la vivacità, forse soverchia della mia parola.

Perchè l'enunciato di *Bernard* avesse a poter sussistere, sarebbe di mestieri che tutti i veleni agissero direttamente sul sangue; che il meccanismo della morte in ogni sorta d'avvelenamento si riducesse invariabilmente ad una fondamentale alterazione di questo fluido sovrano; bisognerebbe infine far scomparire dal mondo organato tutte le individuali suscettibilità, tutte le influenze esterne che riflettono nei varii organismi modalità distinte d'azione, le suscettività infine inerenti all'ordine cui l'animale appartiene, e che caratterizzano le specie. — Ma la bisogna corre assai diversamente. È bensì vero che i veleni, di qualunque natura essi siano, affinché possano dispiegare le loro micidiali proprietà devono essere tradotti nel torrente della circolazione e giungere al sistema capillare arterioso; però varia il loro campo d'azione: ora colpiscono il cuore, ora i centri nervosi; tal fiata sono paralizzanti i muscoli, tal'altra i nervi; ma i nervi del moto ponno conservare le loro proprietà fisiologiche e venire medesimamente distrutte quelle dei nervi della sensitività, e viceversa. Ed egualmente i veleni cangiano nel grado d'intensità d'azione

secondo la specie e l'ordine ai quali appartengono gli individui, ed a norma di un'altra infinita serie di circostanze accidentali che torna inutile di qui riferire, per cui una data sostanza, come abbiamo detto più sopra, può essere a taluni animali affatto innocua e ad altri micidialissima.

Or bene, se non è sull'elemento istologico *sangue* che agiscono tutti i veleni, le idee tossicologiche di *Bernard* già da questo punto di vista perdono moltissimo del loro valore; che poi, specializzando, se avvertiamo egualmente il curaro influisce negativamente sul sangue, non sappiamo davvero comprendere come un tanto eminente fisiologo abbia potuto cadere in sì manifesta contraddizione. D'altronde che importa a noi di conoscere se un animale ha più sange di un altro, se il peso del corpo sta nella tale piuttosto che nella tale altra proporzione con quello di questo fluido, quando abbiamo la certezza che la quantità del plasma essudato dalla reticella delle capillari arteriuzze che, irrorando le diverse provincie, va a bagnare e alimentare la cellula o avvelenarla secondochè sono i principj circolanti nell'albero arterioso, e che esso seto trascina fuori dagli esili condottini, si mantiene invariabilmente nei limiti dalla natura prestabiliti, per nulla lasciandosi influenzare dalla maggiore o minore massa del sangue, e quando sappiamo che il grado della facoltà assorbente ed assimilatrice della cellula non è suscettibile, per sì fatte ragioni, nè di aumentare nè di diminuire? È forse la capacità vasale sanguigna argomento che possa valere a modificare gli effetti perniciosi delle sostanze tossiche. Ma no, per certo; chè, se potessimo impedire al sangue di giungere ai capillari ed ovviare agli effetti meccanici, noi potremmo a nostro piacimento impinzare i grossi vasi arteriosi di soluzioni stricniche, curariche e di quant'altri mai più formidabili veleni, senza che ne avvenisse il più leggero disturbo alla macchina organizzata. — In-

trroducendo nel circolo sanguigno di un animale una dose letale di curaro l'avvelenamento si manifesta allorquando le onde del plasma fuoruscito dai capillari traduce il micidiale agente a contatto delle cellule nervose delle radici motorie: che se questo plasma non trascinasse con sè, se non portasse nel regno di queste cellule che una parte solamente di curaro, si manifesterebbero di certo squilibrii e disordini nell'autonoma gerarchia, e indirettamente nel *cosmo* organico, ma l'ordine prontamente subentrerebbe e, per esso, riappiccandosi, per modo di dire, normali relazioni coi limitrofi stati e colle altre potenze dell'organismo, tutto rientrerebbe nell'equilibrio della salute.

È dunque nel plasma sanguigno, nel plasma che l'ecosmosi porta momentaneamente fuori di circolo, ed unicamente in esso, che devesi ricercare la ragione dell'essere del grado di perniciosità di molti veleni che non hanno azione diretta sul sangue. Se vogliansi due atomi di curaro, esempligrizia, a paralizzare una cellula dei nervi del moto, tutte le volte che il plasma non potrà darne più di uno per ogni *unità vivente*, l'avvelenamento non avrà luogo o tutto al più si manifesterà in grado lieve e passeggero: — che se nel torrente sanguigno circolassero anche a centinaia i due atomi richiesti del veleno, nulla potrebbero contro la vita dell'animale per la semplice ragione, che non sul sangue, ma sull'elemento nervoso motore agisce il curaro!

Io credo d'essermi spiegato a sufficienza: il mio concetto potrà forse parere non abbastanza chiaro, ma la causa di ciò devesi ricercare in primo luogo nella natura assai oscura del fatto medesimo che esso esprime. Tuttavia dalle cose discorse parmi emerga chiaramente dimostrato:

1.º Che la *dosatura* fisiologica dei veleni e quella terapeutica dei rimedj in generale, non può essere basata sulla diversità del *peso* degli animali appartenenti alle varie classi, essendo molto diversa la loro *recettività* per essi e specialmente pel curaro.

2.° Che affatto erronea devesi ritenere la legge proposta da *Bernard* colla quale pretendesi di stabilire le norme di una dosologia dei veleni e dei medicamenti sul rapporto esistente tra la quantità del sangue ed il peso degli animali.

Se non che il critico acciocchè possa riuscire utile nell'arduo suo ministero all'avvantaggiamento della scienza non deve limitarsi ad una sterile opera di demolizione, ma conviene che sulle macerie sappia validamente ricostruire con migliori e meglio ordinati scientifici argomenti. Distruggere per distruggere non è di certo il compito dello scienziato coscienzioso, — esso non dà di piglio allo scalpello demolitore se non quando ha in pronto tutto l'occorrente per meglio riedificare.

Ora che io ho cercato di rovesciare alcuni falsi principii scientifici di *Bernard*, i quali minacciavano di prendere stabile posto nella scienza, converrebbe che io sapessi proporre altri più conformi al vero e che meglio giovassero al fine desiderato, ma io non ho la debolezza di credermi da tanto. Di ben altri ingegni è questo compito ambito; ed io mi limiterò, o signori, a comunicarvi un *fatto*, che ho potuto rilevare dai molteplici esperimenti da me eseguiti, lasciando a voi di dedurne quei corollarj che saranno del caso e che stimerete migliori.

Inoculando il curaro ipodermicamente a molti animali d'ordine diverso, osservai che in generale quelli a sangue freddo sòno molto meno sensibili all'azione venefica di questa sostanza di quelli a sangue caldo. Quando, a cagione d'esempio, io volli precisare la dose mortale di curaro per la rana, ne pesai, mediante apposita sensibilissima bilancia ⁽¹⁾, un milligrammo allo stato secco, lo posi in un piat-

(1) Questa bilancia (*sommella*), da me recentemente acquistata per uso del Laboratorio anatomo-fisiologico della nostra Scuola, è tanto sensibile che marca colla più grande esattezza la frazione del peso di $\frac{1}{10}$ di milligrammi.

tellino di porcellana, vi feci cadere sopra venti gocce di acqua distillata misurate con una pipetta a becco di cristallo assai sottile, e con una bacchetta di vetro lo stemperai fino a perfetta soluzione: colla medesima pipetta, convenientemente asciugata, assorbj la soluzione e, praticata un'incisione alla pelle del dorso di una rana robusta, ne lasciai cadere una goccia entro la saccoccia sotto-cutanea formata col tenere divaricati e rialzati i lembi della ferita. Il ranocchio dopo 5 m. era avvelenato e cessava di respirare 10 m. più tardi. Diluii la soluzione con altrettanta acqua; una goccia messa nel cellulare di un'altra rana, l'uccise in 20 m. Aggiunsi alla soluzione altre 20 gocce d'acqua; una goccia di soluzione, contenente un *sessantesimo* di milligrammo di curaro, posta sotto la pelle di una rana produsse un avvelenamento leggiero e fugace. La dose mortale adunque per la rana, veniva così stabilita in un quarantesimo di milligrammo. — Confrontate ora il peso di una rana con quello di un cane, vedete la dose richiesta di veleno per produrre l'effetto mortale sopra di questi due animali, e troverete una enorme sproporzione dovuta alla straordinaria differenza nel grado di sensibilità dei rispettivi loro nervi motori.

Che se discendiamo ancora un gradino nella scala dell'animalità ed esperimentiamo la recettività per il curaro nei molluschi, troveremo che questa sarà ancora cinque volte circa minore di quella della rana. — Infatti per uccidere un lumacone del peso press' a poco d'un ranocchio abbisognò più di un ottavo di milligrammo di curaro.

Io non posso entrare in più minuti dettagli ed in ricerche tanto difficili ed oscure per trovare la ragione di siffatti fenomeni: però a me parve di intravedere un diretto rapporto tra il grado di tolleranza o di resistenza all'azione mortifera di questo veleno e lo sviluppo dei centri nervosi, specialmente del rachidiano, negli animali presi fra ordini diversi. — Discorrendo sull'azione

del curaro su varii tessuti organici, verrò trattando di quella esercitata sui nervi; allora riprenderò il filo di questo importante argomento colla lusinga di addivenire a qualche cosa di positivo. E qui m'arresto coll' accennare ad alcuni dati raccolti dal *Lussana*, che avvalorano in gran parte le mie ricerche ed i suesposti pensieri.

Lussana rovistando varii lavori pubblicati sul curaro, fra i quali quelli di *Mitchell* ed i nostri, e confrontando i risultati ottenuti dai diversi sperimentatori con quelli che a lui medesimo emersero, ha potuto concludere che gli animali « in ordine di tolleranza del curaro amministrato col *metodo ipodermico*, figurano nella seguente serie:

1.^o Le tartarughe, le quali esigono per morire tanto curaro quanto corrisponde a *mezza-millesima* parte del proprio peso.

2.^o I gatti, che offrono una tolleranza *duecento volte minore* di quella delle tartarughe.

3.^o Le rane, la cui tolleranza è *trecento volte minore* di quella delle tartarughe, e che pur tuttavia è *sette volte maggiore* di quella dei volatili e di quella dei cani.

4.^o Cavalli, che resistono *cinquecento volte* meno delle tartarughe, e *quattro volte più* che i gatti.

5.^o Cani ed uccelli, che offrono una resistenza *duemila volte minore* di quella delle testuggini, *quattro volte minore* di quella dei cavalli.

6.^o Conigli, che sembrano i più impressionabili, fra tutti gli animali, alla forza del curaro. »

CAPO XI.

Azione degli umori animali sul curaro.

Il curaro non potrebbe alla sua volta rimanere influenzato da certi liquidi organici in modo da perdere, se non tutta, almeno in parte la sua potenza venefica?

Interrogai dapprima alcuni liquidi animali alterati dalla putrefazione ed i prodotti patologici di varie malattie, poi gli umori organici fisiologici. In quanto ai primi mi valse del sangue putrefatto, di un pezzo di carne cavallina in piena dissoluzione putrida, del pus, dell'icore, della sanie mocciosa e dell'umor farcinoso: — ecco, fra i moltissimi esperimenti eseguiti, i più concludenti.

Esperienza 1.^a — Nel bicchierino di sangue corrotto; che ha servito allo studio degli infusori e che contiene una notevole quantità di curaro, intingo la punta dell'*agolancetta* e pratico una inoculazione ipodermica a tre rane. Dopo 5 minuti avvelenamento; dopo altri 20' son tutte morte.

Esperienza 2.^a — Iniezione sotto-dermica in un cane di grammi 0,25 del medesimo liquido. — Passati 18 minuti cominciano i tremori alle estremità anteriori, e subito cade paralitico al suolo. Mezz'ora dopo l'iniezione l'animale è agonizzante, e muore.

Esperienza 3.^a — In un piccolo pezzetto di muscolo già in via di decomposizione, tolto dalla coscia d'un cavallo morto per affezione acuta del cervello, pratico un foro che riempio di curaro in polvere. Il veleno si rammollisce tosto, sciogliendosi nel succo muscolare (¹). Passati alquanti giorni e trasformatosi il muscolo in una sola putredine, ne espressi fuori alcune gocce di liquido; il quale iniettato sotto la pelle dei ranocchi e dei cani, ebbe a determinare il più grave avvelenamento e la morte accompagnata da tutte le sofferenze che caratterizzano l'attossicamento per l'americano composto.

Esperienza 4.^a — Raccolsi del pus di buona qualità da un ascesso per flemmone recentemente apertosi nell'avambraccio d'un vecchio cavallo; altro pus icoroso e fetente lo presi da un seno fistoloso rimasto nel collo d'un cane

(¹) Quel succo muscolare dava una reazione acida marcatissima.

che subì il taglio del parvago; levai dalle nari d'un cavallo moccioso il tenue e puzzolento umore che ne colava; ed altro sanioso umore raccolsi d'alcuni bottoni farinosi di cui era affetto un cavallo messo a morte da pochi istanti siccome inguaribile. Misi separatamente un grammo di questi liquidi in quattro distinti bicchieri, nei quali trovavasi già una quantità uguale di soluzione aquosa di curaro: misturati ben bene lasciai i due liquidi a mutuo contatto per 48 ore, poi li stemperai in 25 grammi di acqua pura; versai la soluzione in un apparecchio dializzatore e dopo 24 ore evaporai lentamente il liquido esterno fino a rimanerne poche gocce, colle quali praticai diverse inoculazioni in varj animali (cani e rane).

Tutti e quattro i liquidi dializzati possedevano le proprietà venefiche del curaro. Gli animali inoculati perirono tutti indistintamente.

Ma le rane risentono vivamente gli effetti degli agenti settici, e quelle che hanno servito all'esperienze 1.^a, 2.^a e 3.^a potrebbero esser morte, al pari dei cani, per infezione putrida. — Diveniva necessario il controllo necroscopico.

Messi allo scoperto i nervi ischiatici tanto dei cani che delle rane ed eccitati vivamente con forti scariche elettriche rimasero affatto insensibili; portate le medesime eccitazioni, anche molto più leggieri, sui muscoli delle estremità, provocarono energiche contrazioni. Il cuore delle rane, messo allo scoperto, batteva ancora e continuò a pulsare parecchie ore dopo.

Sono questi i dati cadaverici che caratterizzano in modo eminente la morte per avvelenamento curarico. D'altra parte non dobbiamo dimenticare che il tempo decorso tra l'inoculazione e la morte, fu assai breve (da 15 a 40 minuti), e che i sintomi ancora furono patognomonici di questo veneficio.

Gli umori animali fisiologici esperiti per conoscere la loro

azione sul grado della potenza venefica del curaro furono il sangue, la linfa, il latte, le acque dell'amnios, l'umor aqueo dell'occhio, il muco vescicale, la sinovia, le lagrime, l'orina ed i sei umori digerenti salivale, gastrico, delle glandule del Brunner, enterico, biliare e pancreatico.

Io vi risparmierei, o signori, la noja di udire i particolari di ogni singola esperienza sui primi liquidi — sangue, linfa, latte, ecc. — d'altronde le risultanze furono così chiare, così precise e costanti da non lasciare alcun dubbio sulla loro attendibilità, per cui riuscirebbe di utilità affatto secondaria ogni e qualunque esposizione dei dettagli che vi si riferiscono. — Permettete piuttosto che le riassuma brevemente ne' seguenti corollarj:

1.° Sciogliendo 15 milligrammi di curaro nel sangue defibrinato o nella linfa del dutto toracico posteriore tanto del cavallo che del cane, ed iniettando la soluzione nel cellulare sotto-cutaneo di un cane di mediocre corporatura, determina entro 20 minuti grave avvelenamento, e la morte dopo altri 25 minuti al più. — Il curaro così preparato è mortifero anche per gli animali delle altre classi di vertebrati.

2.° Si ottengono eguali risultati sciogliendo la stessa dose di veleno nell'umor aqueo dell'occhio, nelle lagrime, nel latte, nell'orina e nel liquido amniotico cavallino.

3.° Stemperando l'indicata dose di curaro nel latte vaccino od in quello di capra, nell'orina umana, nell'orina di cane od in quella di cavallo e facendolo digerire a bagnomaria di 40° C. fino alla totale evaporazione del liquido, indi introducendolo ipodermicamente in un cane di mezzana grandezza, produce veneficio e morte nel medesimo spazio di tempo.

4.° Il curaro alla stessa dose e rammollito con alcune gocce di muco vescicale o di sinovia, perde della sua energia tossica producendo, in circostanze identiche alle sopraccennate, grave avvelenamento ma non la morte.

Nessuno dunque di questi liquidi animali vale a modificare la potenza venefica del curaro, eccettuati la sinovia ed il muco vescicale. Questi due umori rallentano i suoi effetti tossici temperandone l'energia e le funeste conseguenze: ma il semplice fatto che l'aumento di un quarto di dose del veleno basta per uccidere un cane di media taglia, dissipa ogni sospetto che questi liquidi potessero contenere un qualche principio digeritore del curaro. La sinovia ed il muco mitigano gli effetti venefici del curaro per ciò solo che ne rallentano l'assorbimento, causa il fisico ostacolo della loro viscidità, come avremo campo di dimostrare per altri umori, quali sono la saliva, la bile, ecc.

Ma io non posso egualmente esimermi dal dovere di rendervi edotti, o signori, almeno dei più interessanti particolari che si riferiscono alle esperienze intraprese sui liquidi della digestione. Essi sono di grande importanza e conviene conoscerli appieno onde meglio e più facilmente comprendere ciò che, fra non molto, avremo a discutere intorno il difficile e complicato problema della supposta innocuità del curaro per uso interno. — Cominciamo coll'umor salivale.

1.° *Azione della saliva sul curaro.* — Io mi trovava d'avere già condotto a termine una lunga serie d'esperienze in proposito, allorché comparvero alla luce le importantissime ricerche dell'illustre *Lussana*. Questo eminente fisiologo per poco non credette d'avere rinvenuto nell'umor salivale il *mezzo digeritore* del curaro. « Il sospetto, » egli dice « me ne era venuto in seguito ad un colloquio tenuto coll'egregio siciliano, dott. Bruno, deputato al Parlamento italiano, allorquando lo aveva avuto il piacere d'una sua visita al mio laboratorio in Parma. Sagacemente egli facevami osservare come fra tutte le mucose del nostro organismo la sola mucosa orale andasse immune dalle infezioni blennorragiche, ad onta della grande opportunità che ne offrono le labbra e la lingua in tanti

contatti fortuiti od anche peggio, mentre invece la congiuntiva e la mucosa dell'ano rimangono con grande facilità infette. Egli accennavami al costume antico di detergere le piaghe luride e disteriche, non che di bagnare le palpebre colpite da blenorrea, col mezzo della saliva, onde la pratica volgare ne forniva incontestabili vantaggi. E da qual motivo poteva derivare alla mucosa orale una tale salvaguardia, se non appunto dall'umore salivale digerente che la lrrora?... »

« Meditando meco stesso le considerazioni fornitemi dall'egregio collega, e riflettendo alla nota azione fisiologica, che la saliva esercita sugli *amilacei* per trasformarli in *glucosio*, — io entrai nel sospetto che altrettanto la saliva forse potesse fare sul curaro, metamorfosandolo, alterandolo, digerendolo. Allora mi risovvenne di quanto si narra degli *Psilly*, i quali sputano in bocca ai serpenti, per ammortizzarne il veleno. Mi ricordai che *Galeno* aveva già asserito essere la saliva l'antidoto contro i veleni dei serpenti. E, in proposito, trovai sul *Dictionnaire des sciences médicales*, riconfermato il costume popolare ed antico di medicare le piaghe colla saliva: *Certains ulcères guérissent par le seul usage de la salive.* »

All'intento dunque di verificare quanto eravi di vero nelle sue conghietture, il *Lussana* istituì molte esperienze colla saliva umana e con quella della glandola sottomascellare del cane raccolta per una fistola del condotto. Inoculata ipodermicamente una dose mortale di curaro sciolto negli indicati menstrui in un rondone, in tre passeri ed in una civetta, rimase senza effetto: aumentata la dose del curaro in altri 4 passeri ottenne tutti i fenomeni dell'avvelenamento, ma non la morte; mentre con una dose appena mortale dello stesso veleno e stemperato egualmente nella saliva uccise altri due passeri (¹). Qual ne poteva

(¹) *Lettere cit.*, esperienze 28., 30., 31., 32., 33., 34., 35., 36., 37..

essere la cagione di tanto divario nelle risultanze? Ecco la risposta soddisfacentissima dello stesso *Lussana*:

« Le prove si facevano in concorso dei professori *Inzani*, *Lemoigne* e *Bertoli*. Quest'ultimo ci osserva che la viscidità della saliva, e specialmente la immistione del muco, poteva aver dato un motivo onde rendere men facile l'assorbimento del veleno, per la inverniciatura prodottane sui tessuti di cui si porrebbe a contatto. Sarebbe ciò che avviene degli endosmometri inoliati o spalmati di qualche densa mucilagine. Si propone di filtrare la saliva ». Infatti praticati gli opportuni esperimenti ⁽¹⁾ sopra un passero, due gatti ed un gattino, tutti perirono e fecero concludere al sagace indagatore: « che la saliva ritardava o diminuiva gli effetti del curaro perchè ne *ostava fisicamente all'assorbimento* nè più nè meno come faceva un semplice strato di soluzione siruposa di zucchero. »

Esatte e verissime sono le conclusioni del *Lussana*, e mirabilmente si accordano con quelle da me molto anteriormente proclamate, non che coi risultati delle mie nuove esperienze. Il metodo per altro da me ultimamente seguito fu alquanto diverso.

Sospettando subito da principio che il *viscidume* della saliva potesse rendere difficile l'assorbimento del curaro, cercai anzi tutto il mezzo più conveniente per ovviare a questo fisico ostacolo. A vece di procedere per eliminazione od aver ricorso ad altri mezzi artificiali per liberare la saliva dalla viscidità, mi rivolsi alla saliva parotidea del cavallo, la quale è in natura molto aquosa, limpida e priva di viscosità. Onde poi potermi rendere garante del perfetto stato fisiologico di questo liquido, io non volli disturbare minimamente l'organo secretore, come lo avrei dovuto fare, istituendo la solita fistola stemoniana; ma cercai di ottenerlo colla siringazione del condotto per la bocca.

(1) *Lettere cit.*, esperienze 40.^a, 41.^a, 42.^a, 43.^a.

Dopo molta fatica e varj tentativi infruttuosi, alla fine vi riuscii; ed addestratomi convenientemente a questa operazione ⁽¹⁾, intrapresi colla ottenuta saliva le esperienze che seguono:

(¹) Il metodo da me impiegato per la siringazione del condotto stenoniano nel cavallo è il seguente:

Preferisco nn soggetto magro, di mediocre altezza, colla testa pesante e la fenditura labbiale assai larga. L'animale è tenuto in piedi, la testa alta e rivolta verso la luce; allora gli faccio applicare lo sbavaglio. Piglio colle dita della mano destra a mo' di penna da scrivere una sottile siringa elastica armata di bacchetta di ferro piegata ad angolo ottuso e la porto nella bocca del paziente dal lato destro, facendone scorrere dolcemente la punta levigata ed innoliata sulla mucosa della guancia in corrispondenza al terzo dente molare superiore, fino ad incontrare la papilla o ripiegatura della mucosa, nel cui centro esiste l'orificio del condotto e, rinvenutolo, vi insinuo bel bello la siringa guidandola nel tortuoso cammino colla mano sinistra applicata esternamente sulla guancia. L'effluvio abbondante di saliva, che esce dall'estremità libera della siringa, ci avverte dell'esito felice dell'operazione. Ma avviene di solito, che levato lo sbavaglio e cessato ogni movimento della bocca, lo scolo salivale s'arresta interamente — ed è questo un fenomeno fisiologico. In alcuni animali d'ordine elevato (ruminanti, carnivori, uomo) la secrezione della saliva parotidea è dal più al meno continua, aumentando sotto l'influenza di certi stimoli, — titillamento della mucosa boccale nell'uomo, azione riflessa di altri eccitamenti meccanici nei bruti. Nel cavallo invece le glandole parotidi non funzionano che interpo-latamente — riposano nell'astinenza e secernano copiosamente durante il pasto. Ciò fece credere a Bernard che il fieno producesse un'azione riflessa sulle parotidi del cavallo, mentre l'azione è puramente meccanica, cioè dipendente dai movimenti masticatorj delle mandibole; tant'è vero che obbligando l'animale ad eseguire dei movimenti di masticazione coll'introdurgli in bocca un bastone di legno, subito si avvia un copioso scolo di saliva. — Laonde volendosi riattivare il soppresso effluvio, basterà introdurre un dito od un pezzetto di legno fra la barra e controbarra, perchè, l'animale eseguendo alcuni movimenti di masticazione, si ottenga tosto lo scopo.

Esperienza 5.^a — Stempero in un grammo di saliva grammi 0,05 di curaro e ne inietto tre gocce nell'ano di una rana maschio. Dopo 7 minuti avvelenamento — morte in capo a mezz'ora.

Esperienza 6.^a — Per delle piccole incisioni cutanee al dorso di più ranocchi introduco loro nel cellulare una goccia di questa soluzione per ciascuno. Passati 5 minuti sono tutti avvelenati e muojono in meno di 30 minuti.

Esperienza 7.^a — Ne inietto ipodermicamente 30 gocce ad un grosso cane. Dopo 20 minuti paralisi completa. Un'ora dopo l'iniezione, morte.

Esperienza 8.^a — Sciolgo 15 milligrammi di curaro in un grammo di saliva pura e l'inietto, in una sol volta, sotto la cute di un cane di media taglia. — Avvenne lo stesso come se il curaro fosse stato sciolto nell'acqua purissima; cioè avvelenamento in 18 minuti e morte in minuti 45.

È noto che la saliva varia incessantemente ne'suoi componenti e nelle sue proprietà fisico-digestive: ebbi quindi l'avvertenza di ripetere gli esperimenti colla saliva presa in diverse ore della giornata, e da varj animali, cioè con quella di un sano e robusto puledro, con quella di un ronzino tenuto a digiuno forzato per tre giorni, colla saliva di un altro piccolo cavallo vecchio, denutrito e gravemente infermo, e finalmente con quella raccolta dallo stemoniano di un cadavere recentissimo. — Nessuna di queste salive valse ad affievolire, nè anche leggerissimamente, la proprietà venefica del curaro.

Nè qui si limitarono le mie esperienze. Che se la chimica non seppe ancora precisare i componenti dei varj umori salivali, ci rese per altro avvertiti delle differenze quantitative e qualitative di alcuni suoi principj, che esistono nella saliva tanto degli erbivori quanto in quella dei carnivori: ond'è ch'io volli tentare l'omonima del cane.

Ed in questa bisogna eziandio non ebbi ricorso ad alcuna cruenta operazione; ma facendo tesoro degli illumi-

nati consigli dell'illustre *Oehl* ⁽¹⁾, ottenni con tutta facilità anche nel cane purissima saliva parotidea mercè la siringazione del condotto escretore eseguita col suo metodico processo ⁽²⁾.

*Esperienza 9.** — Sciolgo in un grammo di saliva 15 milligrammi di curaro e pratico diversi innesti a delle rane e ad un pipistrello. Tutti questi animali soccombono in pochi minuti, come pure una rana alla quale aveva fatto

⁽¹⁾ Vedi il diligente e coscienzioso lavoro. « La saliva umana studiata colla siringazione dei condotti ghiandolari; da *E. Oehl*. Coll'aggiunta di un metodo semplice per la sollecita determinazione quantitativa del solfo-cianuro potassico nel liquido salivale. » Con cinque tavole. — Pavia; tip. Fnsi: 1864.

⁽²⁾ Il metodo del prof. *Oehl* per la siringazione del condotto stennoniano nel cane è il seguente:

« Si procaccia un cane di media mole e di muso piuttosto lungo, alla cui parte anteriore si applica un laccio, opportunamente fissato ai due denti canini. Nell'applicare il laccio deve aver l'avvertenza di spingere la molle e pendente cute del labbro superiore verso gli angoli della bocca, ovvero si fa scorrere quindi la cute, al disotto del laccio, dall'avanti all'indietro fino a tanto che fra il laccio e gli angoli della bocca sia flosciamente raccolta la cute e la muscolatura del labbro superiore. Disposto l'animale di questa guisa non si ha che di sollevare con una mano l'anzidetta massa carneo-dermatica del labbro superiore, e si trova alla sua interna superficie la papilla, in corrispondenza di una prominanza ossea che forma il primo grosso molare superiore. Nel centro della superficie interna di quest'ultima esiste, come per l'uomo, l'orificio del condotto, nel quale basterà essere un momento penetrato con una siringa del diametro di un millimetro e della lunghezza di un decimetro, onde potere immediatamente avanzare fino alla sua origine dalla ghiandola. »

« Lo stiramento che noi possiamo esercitare sulla papilla, indirettamente colla esterna trazione del labbro superiore, ovvero anche direttamente col prendere fra le dita la papilla stessa, facilita assai la buona riuscita della operazione pel motivo che elise che si abbiano una volta le diverse curve del condotto, si può penetrare nel medesimo con una siringa retta. » Op. cit. p. 10-11.

trangugiare per la bocca tre gocce della salivale soluzione di curaro.

*Esperienza 10.** — Stempero altri 15 milligrammi di curaro in un grammo di saliva parotidea purissima e l'injetto ipodermicamente al medesimo cane che ha fornito il liquido salivale. Esso cadde avvelenato dopo 20 minuti; morì un'ora dopo l'innesto.

Non avvi dunque sotto questo rapporto alcuna differenza apprezzabile tra la saliva parotidea del cavallo e quella del cane. — Passiamo allo studio della *saliva mista*.

Come ognuno sa, chiamasi comunemente *saliva mista* la miscela degli umori segregati dalle glandole parotidi, dalle sottomascellari, dalle sottolinguali e dalle piccole e sparse glandulette acinose denominate labiali, linguali, molar e palatine, nonchè, nel cane, dalla glandola zigomatica o del *Nuck*, ed in tutti gli animali dall'umore preparato dalle innumerevoli glandole mucipare. È istessamente notoria l'antica divisione dell'apparecchio salivale nel doppio sistema a saliva aquosa e viscida; il primo si restringe alle sole parotidi, il secondo comprende tutte le altre. — Rapporto al grado di viscidità non essendovi molta differenza fra la saliva delle sottomascellari, quella delle sottolinguali e della glandola di Nuck, stimai inutile di esperire separatamente questi umori. D'altra parte volendo mettere il curaro sotto l'azione più conosciuta della saliva, che è quella di tramutare in destrina indi in glucosio gli amilacei, bisognava bene rivolgersi alla saliva mista, per ciò che questa azione *diastatica* della saliva manca ai singoli umori isolati delle diverse glandole, *i quali vengono ad acquistarla quando si mescolano tra di loro* (ALBINI) ⁽¹⁾.

*Esperienza 11.** — Un'ora dopo l'asciolvere, fumando il cigarro, raccolgo la mia saliva in un vaso *a*. In altri tre

(1) *Guida teorico-pratica allo studio della fisiologia normale e sperimentale*. Disp. 6.* — Napoli: Tip. Vitale 1863.

vasi *b, c, d*, trovasi saliva di cavallo, di vacca e di cane assorbita nel cavo orale di questi animali con piccole spugne durante l'astinenza.

Sciolgo separatamente in un grammo d'ognuno di questi liquidi 15 milligrammi di curaro e lascio le quattro soluzioni per 48 ore continue ad una temperatura di 17-18° C. — Disposti convenientemente quattro cani di eguale ma piuttosto piccola mole, inietto loro sotto la pelle gli attossicati liquidi. Il primo a presentare sintomi non dubbj d'avvelenamento fu il cane che ricevette il veleno sciolto nella propria saliva, poi quello della saliva umana, indi l'altro dell'umor salivale vaccino: nessun indizio di veneficio offerse il quarto soggetto, per il quale era stata adoperata la saliva cavallina. — Due ore dopo trovavansi tutti perfettamente ristabiliti in salute.

Il giorno susseguente ripeto l'esperimento sugli stessi animali, portando però la dose del curaro a centigrammi due per ogni individuo e sciogliendolo in un altro grammo delle quattro sorta di umor salivale al momento stesso dell'operazione.

Entro 25 minuti spiegasi in tutti grave veneficio; due muojono 50' minuti dopo l'iniezione del veleno; un terzo dopo un'ora, e l'ultimo poco a poco si ristabilisce in salute.

Il quarto cane, che ha superato il veneficio, è ancora quello che fu inoculato colla saliva di cavallo.

Si fatto esperimento chiaramente dimostra che la saliva umana e quella del cane stanno al medesimo livello in quanto al potere moderatore che esercitano sull'azione venefica del curaro; maggior influenza dispiega la saliva di vacca, e più ancora quella di cavallo. La ragione di tale fenomeno sta nel fatto semplicissimo quanto evidente e reale dell'assorbimento difficoltà da cause fisiche. Solamente ispezionando coll'occhio i quattro umori salivali, rilevasi subito una differenza marcatissima tra gli uni e

gli altri nel grado di densità e viscidità; la saliva più fluida è quella del cane e dell'uomo, poi, in ragione di viscidità e spessezza, viene la saliva vaccina, per ultimo quella di cavallo, che è la più densa di tutte. Avvi dunque una specie di gradazione in questi fisici caratteri, gradazione che trova un perfetto riscontro nella più o men grande difficoltà con cui questi umori sono assorbiti. Quelli del cane e dell'uomo oppongono minor resistenza e l'avvelenamento è più rapido, più violento: quelli della vacca e del cavallo, essendo molto densi, resistono più a lungo, e l'avvelenamento è lento, leggiero e qualche volta nullo.

Da che dipende il grado diverso di fluidità dei liquidi salivari sperimentati? — Senza dubbio dalla quantità dell'acqua contenuta in ciascuna delle salive miste. Eppure i risultati delle analisi chimiche fin'ora istituite non sono tali da avvalorare grandemente questa supposizione, chè le differenze quantitative fra i componenti solidi e liquidi della saliva d'un animale e l'altro della medesima specie, ed anche di specie diversa, sono di ben tenue significato: infatti *Berzelius* ha trovato in 1000 parti di saliva mista umana 992,9 di acqua e 7,91 di sostanze solide; *Simon* 991,22 di acqua e 8,78 di materie solide; *Frerichs* 994,10 di acqua e 5,90 di sostanze solide; *Jacobowitsch* 995,16 di acqua e 4,84 di solidi (*Moleschott*): secondo *Schmidt* la saliva mista del cane contiene 989,63 parti di acqua e 10,37 di sostanze solide (*Albini*): *Lassaigne* trovò nella saliva del cavallo 992 parti di acqua e 8 di solidi; in quella di vacca 990,74 d'acqua e 9,26 di sostanze solide (*Journal de chimie médicale*, 1852). — Quello però che l'esperienza e l'osservazione ha messo fuori d'ogni contestazione si è la maggiore fluidità della saliva parotidea in confronto di tutti li altri umori salivari; per cui essa regola fino ad un certo punto la densità della saliva mista, la quale densità è quindi in proporzione inversa della quantità d'umor

parotideo versatosi nel cavo orale. La saliva mista del cavallo, p. e., raccolta durante l'astinenza, è la più densa di tutte perchè non contiene l'umor delle glandole parotidi, le quali secernano solamente quando il cavallo mangia: in prova di che raccogliendo, come ho fatto io, la saliva del cavallo quando ha in bocca un pezzo di legno che lo obbliga a movimenti continui di masticazione, e sciogliendo in essa 15 milligrammi di curaro da iniettarsi sotto la cute d'un cane, avverrà come se il veleno fosse stato stemperato nell'acqua pura.

Potrebbe obbiettare che la saliva del bove è pure più densa di quella del cane e dell'uomo, sebbene la secrezione delle parotidi continua anche nell'astinenza. Ma è duopo rammentarsi che nei ruminanti la secrezione delle glandole mucipare è abbondantissima e continua come è quella delle sottolinguali, il cui umore è oltremodo viscido, filamentoso e denso per la grande quantità di materie albuminoidi che contiene. La presenza dell'umor parotideo verrebbe per conseguenza contrabbilanciata da quella più copiosa delle mucipare e sottolinguali.

E queste sono le *ragioni* dei fatti accennati, delle risultanze sperimentali, cioè, intorno l'azione diversa dei quattro umori salivali sul curaro.

2.^o *Azione del succo gastrico sul curaro.* — Fra gli umori digestivi non è questo il meno importante anche pei moderni fisiologi che dal muco orale al succo pancreatico vogliono ovunque trovare proprietà digerenti! Era dunque lecito supporre che il succo gastrico per la sua azione corrosiva (¹), per le sue proprietà di indurre cangiamenti atomistici sulle materie colle quali viene in contatto, come

(¹) I prof. *Lussana* e *Inzani* di Parma proposero il succo gastrico come argomento terapeutico di cauterizzazione. Vedi la interessantissima loro Memoria — *Dell'ulcera perforante dello stomaco*. — *Annali di medicina*, vol. 182, e *Bulletin de l'Académie Imperiale de Médecine*, 1865.

farebbe un fermento, per il potere infine che ha di metamorfosare le sostanze albuminoidi e gelatinifere sciogliendole e tramutandole in peptoni e parapeptoni, valesse, se non a *digerire*, almeno a modificare in qualche modo le proprietà venefiche del curaro. Ma al contrario, per quanto logiche potessero sembrare le nostre scientifiche previsioni, fin dal primo momento che esperimentammo, io e Dell'Acqua, ci siamo tosto avveduti dell'inganno. Del resto il semplice fatto che le materie contenute nel ventricolo dei cani venuti a morte per veneficio prodotto dall'ingestione nello stomaco d'una dose considerevole di curaro, ove siano introdotte nel cellulare di altri animali valgono a determinare la morte anche di questi per vero attossicamento curarico, bastava a rendere chiunque avvertito del come stassero realmente le cose. — Tuttavia a meglio precisare l'azione del succo gastrico sul curaro, diedi mano alle seguenti esperienze:

Esperienza 12.^a — Praticai col metodo operativo di *Bernard* la fistola gastrica ⁽¹⁾ in un giovane e robusto cane inglese bastardo. Fattosi il coalito della parete del ventricolo colle pareti addominali e stabilitosi regolarmente la fistola, la mattina del 12 giugno dell'anno scorso diedi all'animale qualche osso da rosicchiare e con questo artificio, aprendo di tratto in tratto la cannuletta, raccolsi una notevole quantità di succo gastrico ⁽²⁾. In 10 grammi di questo umore

(1) Il russo *Bassov* (Bulletin de la Société imp. des Naturalistes a Moscou: t. VII, 1842) fu il primo a praticare con felice successo questa operazione nel cane. *Blondlot*, *Arnold*, *Bardleben*, *Bidder*, *Schmidt*, *Bernard*, *Colin* ed altri moltissimi perfezionarono in seguito il processo operativo, ed oggidì la fistola gastrica è diventata tanto comune nei Laboratorii fisiologici che sembrami inutile di qui riferirne i particolari operatorj.

(2) Il succo gastrico così ottenuto non era puro, contenendo oltre il muco, la saliva deglutita colle ossa masticate. Io avrei potuto colla legatura dell'esofago, inciso previamente in alto, fuor-

steniperai 25 centigrammi di curaro, mettendolo poscia a digerire a bagnomaria di 40° C., ove rimase fino alle 6 pom. dello stesso giorno.

Injetto ipodermicamente un grammo della mentovata soluzione ad un cane di grossa mole. Dopo 22 minuti, avvelenamento; paralisi generale 10 minuti più tardi. — Trascorsa un' ora dall'operata inoculazione, l'animale muore.

Una simile dose di veleno iniettata nel cellulare sottocutaneo di un cane di media taglia, determina in 12 minuti grave avvelenamento e la morte dopo 48 minuti.

Le rane muojono tutte rapidamente con una sola inoculazione di questo liquido.

*Esperienza 13.** — Preparai il succo gastrico artificiale prescegliendo il metodo d'*Albini* ⁽¹⁾ agli altri di *Wassmann* ⁽²⁾ e *Eberle* ⁽³⁾. Seguendo i dettati dell'illustre fisiologo di Napoli, staccai la mucosa vera dal ventricolo di un majale, la lavai diverse volte nell'acqua distillata fredda e la misi in macerazione per 2 ore (temp. + 13 a 16° C.) entro una capsula con due litri di acqua distillata; indi raccolti, passando sopra e raschiando colla lama d'un coltello, il grosso strato di muco roseo-grigiastro formatosi sulla faccia interna di questa membrana e lo posi nell'acqua distillata e leggermente acidulata coll'acido cloroidrico a digerire in una stufa a 30° C. Dopo 4 ore il liquido presentavasi mucilagginoso e con odore marcato di fermentazione

viare dal canal digerente la saliva, ed ottenere lo stesso una grande quantità di succo gastrico più puro eccitandone, per azione consensuale e riflessa, la separazione, dando a masticare all'animale un boccone appetitoso; ma ciò sembravami inutile, dacchè la lenta evaporazione a bagnomaria ne levava egualmente la parte aquosa di questa saliva, e le parti solide non potevano di certo impedire l'azione digerente del succo gastrico.

⁽¹⁾ Op. cit. pag. 300.

⁽²⁾ *De digestionem nonnulla*. Berolini, 1839.

⁽³⁾ *Physiologie der Verdauung*. Wurzburg, 1834.

acida; la mucosa erasi sciolta interamente. Filtrai il liquore ed in 5 grammi di esso stemperai 15 centigrammi di curaro.

Injetto per l'esofago nel ventricolo d'una lucertola robustissima dieci gocce di questa soluzione; — dopo 5' è già impotente a camminare e vien presa da generale paralisi. Resiste paralitica in vita per $\frac{3}{4}$ d'ora, poi muore.

Iniezione nell'ano di una ranetta, indebolita da lungo digiuno, di due gocce di detta soluzione; — dopo 7 torpore e abbandono generale. Morte entro un'ora.

Un'altra rana più robusta riceve sotto la cute del dorso una goccia di liquido; — avvelenamento e morte come sopra.

Injetto ipodermicamente un grammo di soluzione ad un cane da pagliajo appena dopo essersi cibato lautamente di carne bollita cavallina. Mezz'ora dopo è assalito da violenti conati di vomito, da tremiti e paralisi delle estremità. Dopo altri 20' muore.

Parmi dunque di poter concludere con tutta ragione, che il succo gastrico non vale a menomare o ad alterare la natura velenosa del curaro.

Uguali risultamenti ottenne *Bernard* ⁽¹⁾ e da ultimo anche il *Lussana* ⁽²⁾.

3.^a Azione dell'umore delle glandole del Brunner sul curaro. — Gravi difficoltà s'incontrano per ottenere questo umore puro ed isolato, precipuo motivo per cui ancora oggidì non se ne conosce bene la natura. È vecchia credenza che le glandole del Brunner secernessero un umore analogo al pancreatico, ed ancora oggi giorno vediamo validamente sostenuta questa opinione dall'*Albini* ⁽³⁾.

(1) Op. cit. 19, leçon; e *Revue ecc.*, p. 154, 1865.

(2) Lett. 3. cit. p. 65 e 66.

(3) Ecco le parole dell'egregio *Albini* « Alcuni fatti d'istologia, d'anatomia comparata e d'embriogenia, che non è qui il luogo di additare, mi fanno pensare che le glandole del Brunner sieno racemi del pancreas rimasti imprigionati, per così esprimermi, nello

Il *Colin* ⁽¹⁾ poté ottenere abbastanza puro il prodotto delle glandole del Brunner legando il piloro di un cavallo, il termine del duodeno, i condotti del pancreas ed il coledoco; datolo a *Lassaigne* d'analizzare, questi lo trovò composto, sopra mille parti, di

Aqua	98, 47
Muco	0, 95
Carbonato di soda e cloruro di sodio	0, 48
Sotto fosfato di calce	0, 10

la sua densità era di 1,008 alla temperatura di + 15° C. Quindi il *Colin* concluse, che questo fluido mucoso non ha nulla di comune, sotto il rapporto della sua composizione e delle sue proprietà, col succo pancreatico: « c'est bien gratuitement » esclama egli « qu'on a donné à l'amas de ces glandes le titre de *second pancréas*, et que tout récemment on a supposé que ce produit devait jouir des mêmes propriétés que le fluide pancréatique » ⁽²⁾.

Io non osai intraprendere simile operazione, anche nella certezza che i crudeli spasimi fatti soffrire al paziente avrebbero di molto influenzato sui caratteri e proprietà fisiologiche dell'umore in discorso. D'altronde io potevo procurarmelo egualmente col metodo di *Middeldorph*, risparmiando atroci patimenti ad un innocente animale.

Le glandole del Brunner pochissimo sviluppate nei ruminanti e nei carnivori, lo sono enormemente nel solipe di. Spaccato per lo lungo il duodeno di un cavallo morto in piena salute per dissanguamento, lavata ben bene la

spessore delle pareti del duodeno, durante lo sviluppo del pancreas stesso e la formazione dell'ansa duodenale che lo comprende. E se ciò si verifica, l'umore delle glandole del Brunner, fin qui sconosciuto ne' suoi caratteri, dovrà essere considerato identico al succo pancreatico. » Op. cit., p. 306-307.

⁽¹⁾ Op. cit., Vol. 1., pag. 650.

⁽²⁾ *Colin*, op. cit., p. ib.

mucosa, ne enucleai colla forbice questi corpicciuoli e li pestai in un mortajo con un poco d'aqua fino a ridurli in una sottilissima poltiglia: la quale, filtrata per fitto pannolino, servì alle seguenti sperienze:

*Esperienza 14.** — Un grammo d'estratto aquoso di glandole del Brunner in cui vi sono stemperati 20 milligr. di curaro è inoculato, appena fatta la soluzione, nel cellulare sottocutaneo d'un cane di media statura. Passati soli 15' l'animale è preso d'avvelenamento curarico il più caratteristico, e muore mezz'ora più tardi.

*Esperienza 15.** — In un altro grammo di liquido metto due centigrammi di curaro ed aggiungo due grammi d'aqua distillata: porto la temperatura a 35.° C. mettendo la miscela a bagnomaria per ore 4; raffreddata alquanto l'injetto ipodermicamente ad un altro cagnolino. — Esso pure è vittima dell'indomabile potenza del curaro, onde è fatto cadavere in meno di un'ora.

Le rane cimentate con questo liquido curarizzato soccombono alla lor volta ed in brevissimo tempo.

4.° *Azione del succo enterico sul curaro.* — Questo umore, come è noto, viene separato dalle glandule scoperte da *Galeati* e da *Lieberkühn* e per quanto consta dalle ricerche chimico-fisiologiche fatte da *Frerichs* ⁽¹⁾, *Busch* ⁽²⁾, *Zander* ⁽³⁾ ed altri, riunisce in sè tutte le proprietà digerenti degli altri umori della digestione: per ciò importava molto di averlo possibilmente puro e libero da ogni altro agente attivo di questa funzione.

Io ho tentato diverse volte di praticare una fistola intestinale sopra un cane col processo operatorio del chiarissimo prof. *Vizioli* ⁽⁴⁾, ma confesso francamente di non

⁽¹⁾ *Wagner Handwörterbuch.*

⁽²⁾ *Beiträge zur. Physiologie der Verdauung. Virchow Archiv*, B. 4.

⁽³⁾ *De succo enterico.* Mittau, 1861.

⁽⁴⁾ *Vizioli; delle fistole intestinali. Annali dell'Accademia degli Aspiranti Naturalisti; Napoli, 1862.*

esserci riuscito, soccombendo tutti gli operati in terza o quarta giornata. Non dubito che altri potranno essere più fortunati di me, ma io preferisco, per avere il succo enterico, l'antico metodo dell'*imprigionamento*, cioè dell'allacciatura d'un'ansa intestinale, come già feci altra volta sul cane (¹).

Ora invece operai sul cavallo attenendomi strettamente alle regole raccomandate dal *Colin* (²), ed ottenni una

(¹) Moroni e Dell'Aqua, Op. cit. p. 77-78.

(²) Riporto testualmente le parole colle quali *Colin* insegna il modo di eseguire questa operazione onde dare un'idea della facilità e precisione con cui può essere condotta, e dissipare ogni dubbio sulla perfetta qualità del succo che con questo metodo si ottiene.

« Sur un cheval en pleine digestion et debout, je fais au flanc gauche une incision de 8 à 10 centimetres; incision par laquelle je puis faire sortir un anse d'intestin grêle. Dès que j'ai saisi celle-ci, j'applique, sur elle un petit appareil composé de deux petites plaques enveloppées chacune d'un ruban de velours et se rapprochant l'une de l'autre par deux vis de pression que l'on fait mouvoir tant que les parois de l'intestin ne sont point parfaitement en contact. Une fois que le compresseur est fixé, je soulève l'anse de manière à faire descendre progressivement les matières alimentaires toujours très delayées, et je la presse doucement entre les doigts à partir du point intercepté jusqu'à ce qu'elle soit débarrassée de son contenu sur un longueur de 1 mètre $\frac{1}{2}$ à 2 mètres, puis, sans déplacer les doigts, on applique là un second compresseur semblable au premier. Enfin, j'achève de faire rentrer dans la cavité l'anse qu'un aide y réintroduisait, à mesure qu'elle devenait libre, afin qu'elle ne fût pas exposée au contact de l'air, et aussitôt je ferme la plaie du flanc.

Par cette opération simple, qui s'exécute en quelques minutes et sans aucune difficulté, on a complètement privé de son contenu un anse intestinal qui n'a plus aucune communication avec le reste de l'intestin. C'est dans son intérieur que s'accumule le suc intestinal. Les parois de l'organe n'ont été nullement lésées. Les deux compresseurs, serrés modérément, ne blessent point les membranes sur lesquelles ils portent par l'intermédiaire d'une garniture de velours. La circulation n'est en aucune façon troublée puisque les petites anastomoses de l'anse intestinale sont en dehors des points inter.

considerevole quantità di succo intestinale puro, ad eccezione di poco muco che separai col riposo e la filtrazione.

*Esperienza 16.** — Metto a digerire a blando calore in 10 grammi di succo enterico gr. 0,15 di curaro sciolto prima in gr. 2 acqua distillata. Passate due ore inietto gr. 1,5 di questa miscela nel cellulare sotto-cutaneo d'un piccolo cane. — Il paziente è preso da grave avvelenamento, ma poi si ristabilisce.

*Esperienza 17.** — Iniezione nel retto d'un giovane coniglio di gr. 0,8 di soluzione. Avvelenamento pronto, rapido, mortale.

*Esperienza 18.** — Due grammi di liquido sono iniettati ipodermicamente ad un cane di media taglia — 18 minuti dopo avvelenamento; morte 35 minuti più tardi.

*Esperienza 19.** — Tutto il rimanente liquido è dato in una sola volta per clistere ad un coniglio. Dopo 7 minuti cadde paralizzato al suolo e morì senza convulsioni dopo altri 18 minuti.

Dovetti concludere che anche il succo enterico non esercita alcuna influenza modificatrice sulla forza venefica del curaro.

5.° *Azione della bile sul curaro.* — La bile come liquido digestivo, ha un valore affatto secondario. Nessuno seppe finora dimostrare positivamente un'azione qualunque di questo umore sulle sostanze alimentari semplici o composte, tranne quella di tramutare lentamente lo zucchero in acido lattico: laonde ben poteasi presumere che nessun cangiamento avrebbe prodotta l'opera sua catalitica sulla natura venefica del curaro. Infatti le prime prove che feci

ceptés. Au bout d'une demi-heure on tue l'animal par effusion de sang, ou laisse descendre par son propre poids à une extrémité de l'anse le liquide sécrété dans son intérieur, et on le retire à l'aide d'une petite ponction. » Op. cit. p. 648.

assieme al dott. *Dell'Acqua*, diedero un risultato negativo ⁽¹⁾; ma qualche tempo dopo mi avvenne di osservare un fatto ben diverso.

Il giorno 20 novembre 1863 fu stabilito di uccidere un cane inglese al quale era stato da un anno estirpata la milza ⁽²⁾, e si è convenuti, Patellani ed io, di adoperare come strumento di morte il veleno americano. Io conservava da quattro mesi della bile cistica canina in cui era stato sciolto del curaro di qualità, giova dirlo, inferiore ⁽³⁾, nella proporzione di 1,40. La miscela aveva presa la consistenza della cera; era divenuta tenace, appiccaticcia. — Alle ore 11 di mattina inserii sotto la pelle dello *Solferino* (così nominavasi il cane) 0 gr. 05 di questa massa bituminosa; alle 2 pom. dello stesso giorno raddoppiai la dose: nessun effetto. La mattina susseguente riceveva sotto la cute colla medesima indifferenza 0 gr. 5 di bile e curaro.

Quale interpretazione conveniva dare a sì strano fenomeno d'inefficacia del curaro? — La causa dell'insuccesso poteva risiedere tanto nell'individuo sperimentato come nel veleno.

Il *Solferino* trovavasi realmente in condizioni anomali ed eccezionali, per il fatto del subito *demilzamento*, sebbene godesse di eccellente salute. Nell'oscurità misteriosa che tuttora avvolge l'argomento fisiologico della milza, volendo per poco considerare questo viscere come una specie di officina ematica, non era fuori di proposito il supporre che i veleni in circolo nel sangue vi subissero una qualche influenza che ne modificasse gli effetti: ma

(1) Moroni e Dell'Acqua. Ibidem, p. 77-78-79.

(2) Osservazioni sopra un cane senza milza, fatte dai zoofatri Patellani e Moroni. Annali Universali di Medicina; Vol. 187, marzo 1864.

(3) Il curaro degli *Yaguas*, favoritomi dai fratelli nobili *Turati*, esso fu trovato mortale nei cani alla dose di centigr. 5 inoculato ipodermicamente.

questa prima supposizione non potè reggere di fronte all'esito dell'esperienza comparativa che m'affrettai d'instituire sopra altro cane della medesima taglia ed in condizioni perfettamente normali: — esso pure non provò alcun disturbo dall'inoculazione ipodermica praticatagli con una identica dose di bile e curaro. D'altronde lo *Solferino* venne a morte in pochi istanti coll'introduzione sotto la pelle di soli 0 gr. 0,15 di puro curaro yaguas dell'Osculati, dose mortale per tutti i cani di mediocre statura. — La causa era dunque a rintracciarsi nel veleno.

Io aveva ripetutamente constatata l'inefficacia della bile sulle proprietà tossiche del curaro, sia sciogliendolo in essa a dose *strettamente mortale* e col praticare tosto l'inoculazione, sia mettendo prima la soluzione a digerire per più ore ad elevata temperatura, oppure a macerare per alcuni giorni in ambiente temperato. Solamente m'accorsi che la soluzione quando era meno fluida l'avvelenamento riusciva più lento e più leggiero, e parevami, piuttosto che alla perduta efficacia venefica del curaro, doversi attribuire, d'andare a rilento degli suoi effetti, a cause meccaniche capaci di ritardarne l'assorbimento. In questo sospetto diedi mano alla seguente contro prova:

Esperienza 20.^a — Versai in un bicchierino di cristallo un grammo di bile cistica di un sano e robusto cane ucciso da pochi minuti colla puntura della midolla allungata, e vi mescolai un grammo di acqua distillata in cui eranvi stati sciolti 3 centigr. di curaro. Misi in disparte la preparazione, ed in capo a due mesi la trovai inspessita e consistente come la cera. Allora la fluidificai con un grammo di acqua pura e, filtrata, praticai con essa diverse inoculazioni ipodermiche sulle rane: tutte soggiacquero a grave veneficio e morirono. Una sola potè riaversi in vita, ma rinnovato l'innesto essa pure rimase mortalmente avvelenata. — La rimanente mistura l'injettai nel cellulare sotto dermico

d'un piccolo cane; il quale alla sua volta venne assalito da generale paralisi e dopo $\frac{1}{4}$ d'ora moriva.

Questi risultati risolvono tutti i dubbj e provano decisamente la nessuna azione della bile sul curaro: — che se talvolta fallisce ne' suoi effetti trovandosi commisto alla bile, come nel caso del *Solferino*, egli è esclusivamente, come allora dicemmo, per ragioni *fisiche* semplicissime inerenti alla assorbibilità dei liquidi. Le condizioni in cui trovavasi quel curaro nella bile indurita erano tutt'altro che favorevoli all'assorbimento: bisogna figurarsi ogni molecola di veleno inverniciata, interamente avvolta da uno strato di questa picea, tenace e quasi insolubile materia; come pretendere che essa molecola potesse farsi strada per endosmosi a traverso le pareti dei vasellini assorbenti e venir tradotta in circolo . . . ?

Ed ora siamo lieti di vedere avvalorate le nostre opinioni dal favorevole giudizio pronunziato dal *Lussana*, il quale ottenne in seguito dalle sue prove analoghi risultati.

6.^o *Azione del succo pancreatico sul curaro.* — Il pancreas è il vero organo complementario dello stomaco per la digestione degli alimenti azotati (*Corvisart*) (¹). Poco o nulla fanno al caso le asserzioni contrarie di *Pavy*, *Screbitzki*, *Brinton*, *Hallwachs*, *Keferstein* e di altri: non dubitiamo anzi che il nostro illustre *Albini* non tarderà guari a persuadersi del tutto essere un vero processo digestivo quello che opera il succo pancreatico sulle materie albuminoidi e *non una specie di particolare putrefazione*; ma per ciò è necessario di prendere il pancreas degli animali *digerenti*, avendo *Meissner* a *Göttinga* dimostrato che il succo di questa glandola degli animali *fuori del periodo della digestione* non possiede alcuna azione sull'albumina, ecc. Nè

(¹) *Journal de Physiologie*. III, p. 473.

si creda che la potenza digestiva di questo umore sia dipendente dai rapporti che *Bernard* (*) ha creduto di trovare tra esso umore e gli altri succhi della digestione; le esperienze di *Harley* in Inghilterra, di *Longet* in Francia, di *Stockvis* e *Danilewsky* in Germania, di *Wittich*, di *Rach* e specialmente quelle di *Schiff* confermarono pienamente i dati fondamentali fisiologici del pancreas fatti conoscere per la prima volta da *Corvisart*.

Questa mia professione di fede è basata sui risultati sperimentali de'miei studj fisiologici sul pancreas intrapresi a scopo dimostrativo. Veduta e constatata l'azione fisiologica e chimica del suo umore nell'emulsione ed acidificazione delle materie grasse: riconosciuta la proprietà che in alto grado possiede di trasformare l'amido in destrina e zucchero, mi diedi a ripetere le interessantissime esperienze dello *Schiff*, seguendo le norme di *Corvisart* e *Meissner*; così ho potuto formarmi un criterio chiaro ed esatto della potenza digestiva del succo pancreatico sulle materie albuminoidi, già intraveduta nel 1834 da *Purkinje* e *Pappenheim*. — Se qui mi fosse lecito, in questo momento, d'intrattenervi, o signori, di questo importantissimo studio, io vi esporrei volentieri tutti i dettagli delle esperienze intraprese; ma dovendo restringere il mio dire a quella parte puramente che riguarda l'azione di questo fluido sul curaro, mi limito, per ora, a dichiarare, che i risultati da me ottenuti sulle sostanze azotate mercè il fermento digestivo pancreatico provano colla maggior evidenza la verità dei fatti ultimamente esposti da *Corvisart* e *Schiff* (**), e che la potente e rapida azione digerente del succo del pancreas è affatto indipendente dalla bile, dal succo gastrico, dal succo delle glandole del *Brunner* e dal succo enterico.

(*) *Leçon de Physiol., expériment. occ. Cours du semestre d'été 1865.*

(**) Vedi anche *L'Imparsiale*; anno IV, 1864.

Ciò premesso passo ad esporvi, o signori, il modo col quale mi diressi per scoprire se e come il succo pancreatico agisce sul curaro.

La mattina del giorno 7 maggio alle ore 6 viene offerto un lauto pasto di carne cavallina arrostita e del latte a bere ad un vigoroso e sano cane da caccia di due anni d'età. Quattro ore dopo la presa degli alimenti il cane è ucciso colla puntura della midolla allungata. Immediatamente si apre il ventre e si estrae il pancreas: questa glandola è tosto tagliuzzata in minuti pezzi e posta in 500 grammi d'acqua fredda a macerare per 40', agitandosi spesso la miscela per favorire l'estrazione del *fermento*. Il liquido, filtrato, ha l'odore di carne fresca. — Questo liquido è ripartito in tre bicchieri in parti uguali; in uno vi si immerge un pezzo di albumina cotta e solidificata del peso di gr. 3,5; in un altro gr. 5 di fibrina cruda, nel terzo gr. 0,04 di curaro in polvere. I tre infusi sono posti nella stufa alla temperatura di + 38 a 40° C.

Dopo un ora la fibrina era perfettamente sciolta; due ore più tardi l'albumina aveva diminuito di due terzi il proprio peso. — L'infuso pancreatico digeriva dunque energicamente.

Il curaro messo nel terzo bicchiere si sciolse tosto nel liquido, e si lascia, veleno e infuso, a mutua azione per ore 4; in capo alle quali filtrai di bel nuovo la soluzione e praticai gli esperimenti che seguono:

Esperienza 21.^a — Immersi una ranetta assai vispa, che da tre ore era stata levata fuori dall'acqua ed esposta all'azione dell'aria atmosferica, nell'indicata soluzione. Passati 8 minuti cominciò dare segnali d'avvelenamento: in capo a 20' paralisi completa e generale; cessazione del respiro. — Messi allo scoperto i visceri toracici trovai i cuoricino che pulsava energicamente: toccati i nervi ischialici colla pinzetta elettrica rimasero affatto insensibili; portato l'eccitamento elettrico sui muscoli delle zampine, de-

terminaronsi energiche contrazioni e convellimenti delle estremità.

Esperienza 22.^a — Injetto 10 gocce di soluzione nel ventricolo di un'altra rana. Dopo 7' avvelenamento; morte 12' più tardi. — Medesimi responsi coi reattivi fisiologici sui muscoli o sui nervi.

Esperienza 23.^a — Injetto metà la soluzione nel ventre di un cane inglese bastardo in buonissimo stato di salute. La soluzione è spinta con uno schizzetto entro la cavità addominale a traverso le sue pareti e la cannuletta di un trequarti infitta nello spazio ileo-costale un dito trasverso al disotto delle estremità libere delle apofisi trasverse delle vertebre lombari.

Non appena decorsi 6' l'animale cadde paralitico delle quattro estremità; il respiro si fece lento e morì 14' dopo praticata l'iniezione. — Aperta la cavità addominale, nessuna lesione si rilevò all'infuori della perforazione delle pareti ventrali eseguita col trequarti.

Esperienza 24.^a — L'altra metà della soluzione è destinata ad un cane barbone di grossa molle in lodevole stato di salute, sebbene alquanto dimagrato per la fistola gastrica artificiale praticatagli da circa due mesi.

Il paziente è collocato in piedi, cioè ritto sulle estremità posteriori, in mezzo a due sostegni di ferro, ai quali viene convenientemente raccomandato: il muso è legato come di solito; l'insergente gli tiene la testa alzata ed immobile. Postomi allora di fronte all'animale gli pratico la tracheotomia e l'iniezione nei polmoni del liquido avvelenato, badando a che nessuna delle possibili cautele venissero omesse onde prevenire ed evitare qualunque insorgenza capace di mettere in sospetto contro i risultati della esperienza. — L'operazione e l'iniezione furono eseguite in 30"; ebbene, si ebbe appena il tempo di togliere i legacci, che l'animale cadde morto sul tavolo!

Ecco dunque provato come anche quest'ultimo agente della digestione, dotato di tanto potere sulle sostanze azotate e di altre notevoli proprietà sulle materie grasse ed amilacee, non vale in alcun modo a modificare o neutralizzare le proprietà venefiche del curaro. — *Lussana* giunse alle medesime conclusioni adoperando il succo pancreatico naturale dei cani ottenuto colla fistola del condotto di *Wirsung*.

CAPO XII.

Assorbimento del curaro.

Il modo con cui si compie questo atto nell'organismo animale porge argomento a mediche ricerche sempre nuove ed estremamente interessanti. Dalla maniera diversa colla quale può operarsi l'assorzione del curaro dipendono interamente le differenze nel grado e nella durata degli effetti che questo veleno suole suscitare in seno all'economia animale, potendo alla stessa dose ed in identiche circostanze estriuseche all'organismo, riuscire innocuo, spiegare un'azione medicamentosa, od anche produrre un mortale avvelenamento. — Ricerchiamone brevemente le precipue ragioni.

Il sistema venoso e quello dei vasi linfatici sono, come Voi ben sapete, gli agenti attivi ed immediati dell'assorbimento: al primo poi ne è devoluta la parte più importante. Moltissime prove convalidarono già da tempo sì fatte verità: tra queste primeggia splendidissima la classica esperienza di *Magendie*, il quale amputava un'arto

ad un animale in tutte le sue parti meno l'arteria e la vena, di maniera, cioè, che i soli vasi sanguigni mantenessero immediati rapporti tra l'arto ed il corpo; fatto ciò introduceva sotto la pelle della parte semlaminata della estremità un potente veleno, e contemporaneamente comprimeva la vena in modo da intercettare la circolazione del sangue: fino a tanto che la compressione era mantenuta l'animale non manifestava segnale alcuno di avvelenamento, ma tosto che essa veniva levata gli effetti tossici apparivano con sorprendente rapidità. Il corollario che spontaneamente fluiva da questa esperienza non fu accettato da tutti, e si obiettò che il trasporto del veleno dal punto d'innesto al torrente della circolazione generale avrebbe potuto operarsi mercé i vasellini linfatici serpeggianti sulla superficie esterna o nello spessore delle pareti dei vasi sanguigni medesimi. Al che *Magendie* replicava vittoriosamente colla brillante esperienza della recisione anche dei vasi sanguigni, riunendoli poscia con un canello o tubetto di penna (¹).

Delille, *Emmert*, *Westrumb* e cento altri riconfermarono in seguito con altre prove le sperimentali ricerche di quel grande fisiologo. Le poche incertezze che rimanevano ancora nella mente di alcuni scienziati, dileguaronsi per sempre eclissate dai fulgidissimi veri stenebrati dal *Mayer*, dal *Tiedemann*, dal *Lawrence*, dal *Gmelin*, dall'*Hume*, dal *Brodie*, dal *Kramer* e dal *Panizza* (²).

Che se il sistema venoso è il principale agente dell'assorbimento, non è men vero però che anche i vasi linfatici prendono parte attiva a questa funzione, — prova ne sia la turgidezza dei vasi chiliferi che si osserva spa-

(¹) *Magendie. Précis de physiologie.*

(²) Vedi il giornale fisiologico di *Magendie*; il manuale di fisiologia di *Muller*; le istituzioni di fisiologia di *Tommasi ecc.*, ecc.

rando un animale in piena digestione. Solamente dobbiamo dire che l'importanza di questi due sistemi non è comparabile per la poca energia con cui funzionano i vasi linfatici. Dal che ne conseguita, che recando ostacolo o facilitando meccanicamente il corso del sangue, si deve poter regolare l'assorbimento. — Fra poco vedremo le conseguenze che emergeranno da questo supposto, che potrebbe essere un *assioma*.

È stato asserito che la morte per curaro è accompagnata da convulsioni, mentre il contrario fu detto da altri. Io credo di non andar errato affermando che questo sintomo può o non accompagnare l'avvelenamento curarico a seconda che lo si voglia o meno dall'esperimentatore, avvegnachè ciò dipende puramente dalla *quantità* del veleno portato in circolo *entro un determinato spazio di tempo*. — Un veleno qualsisia che opera distruggendo la vita di un elemento istologico, l'effetto primo è di esaltare le funzioni: e questo primo effetto nell'avvelenamento curarico corrisponde appunto ai tremori convulsivi generali e principalmente delle estremità. Ma quando la dose del veleno è molto alta, la morte sopraggiunge tanto rapidamente che il periodo d'esaltazione delle funzioni dell'elemento istologico colpito passa inosservato; è breve tanto da non poter essere rilevato; è, per modo di dire, assorbito dal secondo periodo, vi si confonde e sparisce. Tutte le volte che nei cavalli, nei cani, conigli od altri mammiferi, mi occorre d'innestare una dose di curaro che per cause diverse ed imprevedute riusciva sufficiente a determinare soltanto un grave avvelenamento od una lenta morte, io ho sempre osservato tremori e sussulti muscolari alle membra ed anche al collo ed alla testa: mentre ogni qualvolta il veneficio si manifestava rapidamente, con violenza e che l'animale soccombeva in breve spazio di tempo, non mi accadde mai di rilevare il più lieve sintomo convulsivo.

Voi sapete che i veleni sono eliminati dall'economia animale per diverse vie di mano in mano che l'assorbimento li porta in circolo nel sangue: così avviene del curaro. Vi ho detto che la dose mortale di questo veleno amministrato ipodermicamente, è, per un cane di media statura, di 15 milligrammi; però anche una quantità minore propinata per una via che lo conduca più speditamente all'albero arterioso, v. g., li ultimi bronchi e cellule polmonali — meglio ancora la diretta iniezione nelle vene — può riuscire letale. Dieci milligrammi di curaro sciolto in due grammi di acqua ed iniettati nelle giugulari di un cane ancho di grossa mole, mi diedero sempre per risultato la morte immediata dell'animale; mentre la medesima dose di tossico applicato col metodo sotto-cutaneo nei cani d'ugual statura, ed anche più piccoli, è appena sufficiente a produrre un leggerissimo e fugace avvelenamento. — E ciò avviene per due ragioni:

La prima si riferisce alla quantità di veleno che deve trovarsi in un dato tempo in circolo nel sangue: la seconda è relativa all'eliminazione dall'organismo del micidiale agente. Acciocchè il sangue possa trasmettere al sistema nerveo motore le proprietà mortifere del curaro conviene che se ne abbia impossessato una sufficiente quantità: questa quantità è per il cane di 10 milligrammi ripartiti sopra l'intera massa del sangue. Facciamo che nel torrente della circolazione arrivino solamente sette, otto, o nove milligrammi di veleno per volta; e l'elemento istologico su cui è diretta la sua azione, a vece di rimanere mortalmente paralizzato, non risentirà che lieve e momentaneo sconcerto. Ecco perchè 10 milligr. di curaro iniettati direttamente nella giugulare riescono mortali, equivalgano cioè a 15 milligr. inoculati ipodermicamente: quei 5 milligr. di più fanno la spesa d'assorbimento e di eliminazione; entrano, attraversano ed escono dall'economia

animale senza contribuire *direttamente* al veneficio. Il tempo consumato dalle vene ad assorbire il veleno che trovasi nel cellulare, permette al sangue di scaricarsi di una parte di esso: quanto più rapidamente si effettuerà l'eliminazione tanto più lento sarà il veneficio, e viceversa; la morte potrà aver luogo solamente quando nel sangue si troveranno accumulati due terzi almeno del veleno introdotto nel cellulare.

Avvi dunque uno stretto rapporto tra l'assorbimento e l'eliminazione, una specie di altalena, una forza capace di contrabbilanciare l'entrata e l'uscita di una materia tossica; dalla quale forza dipende onninamente la manifestazione del veneficio graduato sull'indicata scala. Siccome poi l'assorbimento in date circostanze può essere regolato a nostro piacimento opponendo un ostacolo al libero corso della corrente sanguigna, ne viene di conseguenza che un animale avvelenato ipodermicamente con una dose più che mortale di curaro potrà essere salvo dalla morte semplicemente col rallentare il corso del sangue; ciò che darà tempo al veleno che trovasi nell'organismo di essere, se non tutto, almeno in gran parte eliminato.

È questo un punto di tossicologia generale di moltissima importanza, specialmente per l'utilità delle pratiche applicazioni che ne conseguitano. Oltracciò questi principj non sono che il fedele riscontro d'incontrastabili verità, le quali, volendo, si possono agevolmente dimostrare coll'esperimentazione. Eccone, o signori, una prova:

Esperienza I. — Inserisco nel cellulare sotto-cutaneo della zampa di un cane in perfetto stato di salute un pezzetto di curaro del peso di 20 milligrammi. Al primo apparire dei sintomi d'avvelenamento applico una stretta legatura all'arto tra il punto inoculato ed il cuore. Il veneficio progredisce e attraversa le sue fasi istes-

samente come se non fosse stata eseguita l'allacciatura; soltanto al momento in cui la paralisi divenuta generale minacciava di colpire anche i nervi dei muscoli della respirazione, il paziente comincia invece a dare segnali di qualche miglioramento ed in breve, dopo alcuni tentativi sortiti senza effetto, si radrezza sugli arti e cammina, dapprima barcollante ed incerto, indi con bastante sicurezza, e come per incanto si dileguano tutti i fenomeni di veneficio. Allora rallento il legaccio che intercetta il corso del sangue della zampa avvelenata, e trascorsi pochi minuti l'animale viene sorpreso di bel nuovo da grave avvelenamento: serro fortemente ancora il laccio, ed il paziente poco a poco si rimette nel primiero stato normale. Finalmente ripetendo per la terza volta questa prova, l'avvelenamento tarda assai a manifestarsi, molte volte non avviene neppure od in grado assai leggero, e l'animale finisce col ristabilirsi perfettamente in salute.

Però a trovare la ragione di sì straordinarj fenomeni conviene anche sapere che il curaro non ha, come vedremo in seguito, altra azione sul sistema nervoso all'infuori di quella stupefacente; non disorganizza nè in alcun modo altera i tessuti, per cui potendo essere eliminato a tempo, riesce innocuo e non lascia nell'organismo alcuna traccia di sè.

Pertanto dobbiamo ritenere: che l'avvelenamento non potrà manifestarsi se non quando l'assorbimento ha portato nella circolazione generale e vi ha accumulati, malgrado la continua eliminazione, non meno di due terzi dei 15 milligr. di curaro innestato sotto la cute: che allora arrestando bruscamente l'introduzione nel circolo di nuovo veleno mediante la legatura dell'arto, i 10 milligr. circolanti nel sangue ben presto saranno rigettati fuori dall'organismo, e di mano in mano gli effetti tossici andranno decrescendo fino a cessare completamente se, ben

inteso, un'altra quantità di veleno non venga lasciata passare in circolo col rallentare di bel nuovo lo strettojo, cioè non sia permesso l'assorbimento del restante curaro che trovasi ancora nel cellulare ove venne deposto. E di questa maniera potressi a piacimento, rallentando, come abbiám detto, o sospendendo il corso locale del sangue, regolare il veneficio a segno d'impedirlo interamente, ovvero aggravarlo di tanto da renderlo mortale.

La conseguenza pratica che se ne inferisce è questa, che nei casi di tentato avvelenamento curarico si potrà soccorrere molto efficacemente la vittima coll'applicazione di uno strettojo tra la parte inoculata ed il cuore in modo da permettere bensì il passaggio del veleno nella circolazione sanguigna generale, ma poco per volta e molto lentamente. Altronde non è mica per ciò necessario che proprio tutto il veleno sia eliminato; basta che la quantità che rimane ancora nell'organismo non sia tale da produrre l'avvelenamento; e noi sappiamo che sette ed anche otto milligrammi di curaro possono circolare nel sangue di un cane di mezzana statura senza produrre veneficio, e ne abbiám date le prove e le ragioni.

Nessuno ignora l'esistenza di moltissime cause capaci di accelerare oppure di ritardare l'assorzione delle materie tossiche. Le principali sono quelle che trovano la loro ragione di essere nell'organismo; poi le altre che risiedono in alcune modalità fisiche del veleno stesso.

Fra le prime dobbiamo mettere avanti quelle che dipendono dalla *quantità relativa* di sangue che al momento d'effettuarsi l'assorbimento trovasi nel sistema vascolare; anzi a questa sola causa si debbono riportare alla fin fine tutte le circostanze organiche atte ad influenzare di qualche maniera l'assorzione. Ogni qualvolta la

massa del sangue si troverà aumentata relativamente alla *quantità del veleno* od alla *capacità vasale*, il veneficio sarà più lento, più mite. Supponiamo — nel primo caso — che una dose di curaro mortale per un cane di media taglia venisse propinata ad un altro di più cospicua mole: il veleno dovrà necessariamente impiegare maggior tempo a diffondersi per tutto l'albero sanguigno ed impartire a tutto il sangue le sue proprietà tossiche; da ciò un notevole ritardo nella manifestazione del veneficio, il quale sarà inoltre molto più mite per la doppia ragione: 1. della maggior diluizione del veleno, causa la cresciuta proporzione del sangue; 2. del tempo maggiore richiesto per il più esteso ambito vasale che dovrà percorrere il tossico agente; il quale tempo anderà tutto a vantaggio del lavoro di eliminazione. — Lo stesso deve ritenere quando il sangue si trova in proporzione maggiore dell'ordinario relativamente al proprio letto. Già il *Magendie* aveva rimarcato che l'assorbimento si faceva assai lentamente quando i vasi erano ingorgati di sangue. Numerosissime esperienze hanno dappoi chiaramente stabilito che un salasso, un prolungato digiuno e tutto ciò che è atto ad assottigliare la massa sanguigna, favorisce in modo singolare l'azione dei veleni; — ma qui mi permetto un'osservazione:

Nessun dubbio che l'iperemia statica rivelata dalla pienezza dei vasi debbe per necessità contribuire meccanicamente a ritardare l'assorbimento. Non mancano però di ragionevolezza anche gli argomenti accampati da coloro che sostengono il contrario, fondandosi sullo stato d'affievolimento in cui versano le forze organiche allorquando appunto il sistema vasale trovasi, o per anemia, o per astinenza dagli alimenti, o per evacuazioni sanguigue accidentali o procurate a scopo sperimentale o terapeutico, alquanto impoverito di sangue; al quale stato d'affievolimento delle forze organiche in generale debbono indub-

biamente compartecipare quelle che reggono l'atto vitale importantissimo dell'assorbimento: *laonde*, essi dicono, *la plethora è favorevole all'assorbimento*. La conclusione realmente è alquanto spinta: se dalla pienezza dei vasi moltissime volte non ne conseguisse un rallentamento del circolo sanguigno; se il semplice orgasmo inducesse costantemente un aumento d'attività funzionale, io non avrei più alcuna obbiezione a muovere, l'iperemia dinamica (aumento di velocità della corrente capillare) dell'*Oehl* spiegherebbe stupendamente l'accelerato assorbimento; ma l'osservazione e l'esperienza c'insegnano il contrario. Senza rigettare del tutto ed escludere da ogni compartecipamento le discorse eventualità sulla prontezza o ritardo del beneficio, ci sembra che la causa essenziale di ciò debbasi ancora riferire allo stato quantitativo del sangue. A questo proposito io sto con *Bernard*: un animale a digiuno, o che si trovasse in condizioni anemiche, oppure recentemente salassato, avrà senza dubbio meno sangue di un altro che avesse digerito un lauto e sostanzioso pasto, o che si trovasse in pieno vigore di vita e di salute; — il primo risentirà più presto e più fortemente del secondo l'azione dei veleni.

Un'altra circostanza infine che merita di essere rilevata è l'*estensione* della superficie assorbente. Fa maraviglia vedere come si abbia potuto trascurare da tutti una condizione di tanta importanza; nessun autore ne tenne calcolo e per quanto mi affaticassi a ricercarvi una pagina che ne facesse parola, non ci sono riuscito.

Un veleno messo a contatto di una grande superficie assorbente è tradotto in circolo, supponiamo, entro 10 minuti; mezz'ora dopo l'animale sarà fatto cadavere. La stessa dose di veleno di identica qualità, applicato sopra una faccia assorbente di eguale natura, però *alquanto più piccola*, impiegherà un tempo molto maggiore a pas-

sare in circolazione nel sangue e gli effetti saranno lenti a comparire, leggieri e talvolta non mortali.

È questo un fenomeno naturalissimo ed assai facile ad essere compreso. Se, per esempio, in un millimetro quadrato di superficie assorbente vi sono cento vasellini, in un centimetro ve ne dovranno essere all'incirca un migliaio; e siccome è provato che la celerità dell'assorbimento in gran parte dipende appunto dal numero più o meno grande di questi vasellini, è chiaro che, a pari circostanze, l'assorbimento nel primo caso sarà dieci volte più rapido. Infatti quando nell'inserire la dose venefica di curaro secco sotto la pelle di un cane mi avvenne di smagliare molto connettivo, osservai che il veneficio si manifestava più presto, — sciogliendosi il veleno prontamente nei fluidi effusi e diffondendosi per tutta la superficie dell'ampia saccoccia, veniva a contatto di un numero maggiore di vasi assorbenti e più rapidamente travolto in circolo. Denudando il corion di un gatto dall'epidermide coll'aqua bollente, oppure disseccando la cute d'una zampa di un cane e irrorando queste cruenti superfici con una dose mortale di curaro sciolto in sufficiente quantità d'aqua, l'avvelenamento è rapido, quasi istantaneo, come se il tossico fosse iniettato direttamente in una vena. Ho diminuita la dose del curaro trovata mortale ipodermicamente; spalmai una piaga recente vascolarissima al dorso di un cane con soli 12 milligr. di curaro sciolto, e l'animale in 3 minuti morì. — Interessa dunque moltissimo il tenere calcolo dell'indicata circostanza, potendosi regolare gli effetti di un veleno coll'allargare o col restringere il campo assorbente.

Passiamo ora a vedere l'influenza esercitata sul veneficio curarico dalle modalità fisiche del tossico medesimo.

La celerità d'azione del curaro come dei veleni in generale, dipende — e l'abbiamo già detto — dalla facilità

e prontezza con cui passano nella circolazione sanguigna; le quali condizioni la più gran parte si riportano al grado di *solubilità* della materia. Il curaro è solubilissimo, ma può presentarsi sotto diversi stati, cioè allo stato *solido e liquido*: nella prima forma comprendiamo il curaro secco in pezzi o grossolanamente sminuzzato, ed in polvere; nella seconda quello rammollito alla consistenza d'estratto o di siroppo, oppure in soluzione. Ognuno di questi stati può per sè medesimo influire alquanto sul grado della potenza venefica modificando il modo d'assorbimento. — Eccone la prova.

Esperienza 2. — 27 marzo 1865. — Dispongo quattro cani di media ed uniforme grandezza — da 24 ore a digiuno — a ricevere ipodermicamente una dose mortale (15 milligrammi per ognuno) di curaro. Al cane *a* il curaro è inserito allo stato solido in un solo pezzo; il cane *b* lo riceve pure allo stato solido ma ridotto in sottilissima polvere; per il cane *c* il curaro è prima rammollito coll'acqua alla consistenza siropposa; finalmente al cane *d* inietto la sua dose di veleno sciolto in due decigrammi di acqua colla siringa di *Pravaz*.

Tenuta esatissima annotazione dell'ora d'innesto, osservai:

1.^o I tre cani *b, c, d*, manifestarono contemporaneamente (12 m. dopo l'amministrazione del curaro) i primi segnali di veneficio. Il cane *a* provò i primi effetti del veleno soltanto 25 m. dopo l'inoculazione.

2.^o Nei primi tre sopraindicati pazienti l'avvelenamento progredì con molta rapidità verso la sua fine, non vi furono moti convulsivi e morirono tutti entro mezz'ora con qualche minuto appena di differenza fra l'uno e gli altri.

3.^o Il quarto cane *a*, da principio ebbe sussulti muscolari e moti convulsivi; poi sopravvenuta la paralisi, questi cessarono, tranne qualche tremore che di tanto

in tanto si riproduceva nelle estremità. La morte avvenne min. 75 dopo l'operato innesto.

Dunque il curaro in polvere agisce pressochè colla stessa forza e prontezza con cui opera quello che viene apprestato sotto forma d'estratto od in soluzione, e ciò è dovuto alla solubilità grandissima che gode nei liquidi organici. Appena deposto sui tessuti incisi, l'umidità di questi ed i fluidi effusisi sciolgono prontamente il veleno, — e questa operazione si compie in uno spazio di tempo tanto breve che quasi non è possibile poterlo valutare.

Al contrario quando il curaro è inserito sotto la pelle o nei muscoli in grossi pezzi, quantunque solubilissimo nella sierosità del cellulare, nel sangue, ecc., naturalmente occorre maggior tempo a sciogliersi; quindi l'assorbimento è ritardato ed il veneficio è reso più mite per l'eliminazione già avviata delle prime particelle di tossico passate in circolo.

Fin qui abbiamo parlato dell'assorbimento in generale come atto funzionale ultimo, vale a dire come mezzo o via d'introduzione nell'organismo di sostanze eterogenee. Noi dobbiamo ora considerarlo nelle sue diverse modalità ed analizzarne il meccanismo col quale si opera, per quella parte almeno che è necessario onde comprendere alcuni fatti estremamente importanti relativi all'assorbimento del curaro.

L'assorbimento è un fenomeno complesso che comprende: 1.^o il passaggio delle materie solubili a traverso gli interstizj o porosità dei tessuti e delle pareti vascolari; 2.^o trasporto di queste materie per le correnti linfatiche e sanguigue; 3.^o penetrazione interstiziale o cellulare. Questi tre atti si compiono in tre ordini successivi di tempo, che per la loro importanza meritano di essere studiati separatamente.

PRIMO TEMPO. — *Assorbimento esterno o passaggio dei fluidi attraverso i tessuti e le pareti vasali.* —

I gaz ed i liquidi hanno una particolare tendenza a penetrare nei corpi coi quali si trovano a contatto, siano essi vivi o morti. I quali, alla loro volta, godono d'una permeabilità più o meno grande a seconda della loro natura, costituzione fisica ed altre molteplici condizioni interne e circostanti o esterne.

Lasciando a parte tutto ciò che è relativo all'assorbimento dei corpi inorganici e dei vegetabili troviamo, che negli animali vivi il primo tempo di questa operazione si compie in forza delle medesime leggi fisiche di imbevimento o di osmosi che imperano sulla materia morta. È per semplice imbibizione dei tessuti che *Magendie* poté avvelenare un cane spalmando le pareti esterne della giugulare, perfettamente isolata dalle parti circonvicine, colla soluzione alcoolica d'estratto di noce vomica, e che uccise un coniglio ripetendo la stessa esperienza sulla carotide d'un coniglio. È per questa stessa legge che *Foderà* avendo introdotto fra le pleure di un animale del cianuro di ferro e di potassio, ottenne un coloramento bleu del solfato di ferro iniettato nella cavità peritoneale, e viceversa. Infine è per questa proprietà della materia che *Dutrochet*, 40 anni or sono, fece conoscere l'endosmosi e l'esosmosi dei liquidi a traverso le membrane animali.

La penetrazione dei liquidi per imbibizione o osmosi nei tessuti degli animali viventi è dunque un fenomeno incontestabile: però non si compie sempre nello stesso modo nè colla medesima facilità, in quanto che varia è la natura dei tessuti. Noi abbiamo già avvertite le influenze che dispiegano sull'assorbimento in generale il grado di vascolarità dei tessuti e l'estensione della superficie assorbente. Ora dobbiamo studiare l'influenza esercitata sul potere assorbente di queste superfici da un'altra condizione organica fisiologica, vo' dire dal rivestimento esterno.

Tutte le membrane che sono la sede di un assorbi-

mento — la pelle, la mucosa digestiva, quella dell'apparecchio della respirazione, delle vie genito-urinarie, le sinoviali, le sierose splanniche, ecc. — sono coperte alla loro faccia libera da uno strato epidermoidale, epiteliale o mucoso. Il passaggio dei fluidi a traverso questo rivestimento esterno è compreso nel primo tempo in cui abbiamo diviso il fenomeno dell'assorbimento.

Vediamo se il curaro può, ed in quale misura, penetrare nell'organismo per tutte queste vie indistintamente. Per tenere un certo ordine esamineremo in primo luogo le superfici assorbenti che sono in rapporto col mondo esterno, siccome di maggiore interesse medico-pratico e fisiologico; vale a dire la *cute* e le *mucose* (organi *ettoplastici* di *Burdach*). Indi ci occuperemo dei principali fra gli altri organi assorbenti che non comunicano col di fuori (organi *entoplastici*, *idem*), cioè delle superfici delle cavità chiuse, le sierose, ecc. — Ecco ciò che ho a dirvi per gli organi ettoplastici.

A. — Inalazione del curaro per la pelle. — Prima di esaminare se la cute è permeabile al curaro, vediamo di riporre entro giusti limiti la questione relativa alla capacità assorbente di questo organo.

Non a torto il nostro *Mantegazza* ebbe a dire che « un tempo la cute assorbiva tutto, ed ora da alcuni si vorrebbe farne invece una vernice impermeabile, una vera corazzina che non lascia passare alcuna sostanza » ⁽¹⁾. — Non v'è dubbio che siasi esagerato tanto in un senso come nell'altro.

Gli animali inferiori che vivono nell'acqua hanno gli esterni integumenti permeabilissimi; *Spallanzani*, *Jacobson*, *Edwards*, *Treviranus*, *Nasse*, *Bluff*, *Müller* ed altri provarono questo fatto sperimentalmente sui molluschi nudi

⁽¹⁾ *L'Igea*, giornale d'igiene e medicina preventiva diretto dal Prof. P. Mantegazza. Anno III.^o n. 7. p. 100.

e sui batracchi (¹). Gli animali delle classi superiori hanno invece un'organizzazione esterna che rende difficilissimo l'assorbimento e qualche volta impossibile. Certi rettili, oltre l'involuppo epidermoidale, hanno la superficie esterna del loro corpo difesa da squame compatte, gli uccelli dalle penne, i mammiferi dai peli; l'epidermide alla sua volta è più densa e stipata nella foca, nei cetacei, nei mammiferi dei clima caldi, come il tapiro, il rinoceronte, l'ippopotamo, l'elefante, ecc. che non nei nostri animali domestici — cavallo, bove, capra, cane, gatto. Però in certe regioni del corpo la pelle è più fina, più sottile, più vascolare e meno difesa dall'epidermide; le quali circostanze, che si riscontrano principalmente nell'uomo, sono assai favorevoli all'assorbimento (²). Finalmente la penetrazione dei corpi fluidi a traverso l'epidermide può essere grandemente influenzata dallo stato igrometrico dell'aria, dalla natura, come abbiamo detto, dei corpi medesimi e dallo strato oleoso che lubrica la cute (³).

(¹) *Dugès* ha dimostrato che l'acqua allo stato liquido o di vapore è tanto necessaria a certi animali, come i lombrici, i ragni notturni, gli scorpioni, alcuni acari, le tarantole, ecc., che dessi periscono rapidamente in un'aria secca (*Physiol. compar.* T. 2. p. 423). Ognuno poi sa come alcuni infusori rotiferi, totalmente essiccati, ritornino in vita immersi nell'acqua.

(²) Le esperienze di *Townson*, p. e., hanno messo in evidenza che i batracchi assorbono principalmente per la pelle del ventre (*Observ. physiol. de Amphib. Gaettingae*).

(³) A proposito di quest'ultima causa atta ad inceppare seriamente l'inalazione cutanea, ecco come si esprime il dott. *H. Scoutetten* in una sua nota presentata all'Accademia delle Scienze di Parigi:

« Si sa che la pelle contiene un gran numero di follicoli, destinati a secernere una materia grassa, che la tiene sempre lubrica. La secrezione è continua e penetra dappertutto ».

« Oltre i follicoli sebacei vi sono ancora ghiandole destinate a secernere il sudore. Esso evaporandosi non porta con sé i sali numerosi che tiene in soluzione, ma li deposita sulla materia grassa esistente sulla pelle e ad essi si aggiungono anche i frammenti epi-

Non a caso io ho detto « penetrazione dei corpi a traverso l'*epidermide* » a vece di dire attraverso la *cute*: ciò feci nell'intendimento di avvertire anco una volta che tutta la difficoltà dell'assorbimento cutaneo tiene alla presenza dell'*epidermide*, toltà la quale la *cute* diventa organo assorbente di primo ordine. Vedete infatti le applicazioni endermiche in medicina quanto sono diverse negli effetti dalle anatripsologiche e dalle ipodermiche! Questo dipende dalla rapidità con cui sono travolte in circolo le sostanze medicamentose; rapidità devoluta esclusivamente alla mancanza dell'*epidermide*....

L'*epidermide* e la sua untuosità sono dunque i veri *moderatori* dell'assorbimento cutaneo; una volta che un fluido ha potuto attraversare i diversi strati di cellule epidermoidali, ciocchè avviene per semplice imbibizione, entra

dermici, i corpi stranieri dell'atmosfera. L'unione di tutti questi corpi forma sulla nostra pelle uno strato grasso, che tende ogni giorno ad ispessire. Esso impedisce il contatto immediato dell'acqua colla *cute*, perchè è dimostrato che il grasso non lascia penetrare i liquidi. Una goccia d'olio su d'un foglio di carta lo rende impermeabile ». (*Giornale Ital. delle malatt. ven.*; ottobre 1866 e *L'Igea*; genn. 1867).

Il dott. *Scoutetten* non dice però che questa vernice untuosa sia d'assoluto ostacolo al passaggio dei corpi a traverso la *cute*: al contrario ritiene che i liquidi che passano facilmente allo stato gassoso sono assorbiti prontamente, massime se hanno la proprietà di sciogliere il grasso, come l'etere, il cloroformio, gli oli essenziali, la glicerina, ecc. Anche alcuni corpi solidi ridotti allo stato di estrema divisione molecolare, sono suscettibili d'essere assorbiti allorchè « vengono mescolati al grasso, all'olio, formando pomate, linimenti. In tali condizioni le frizioni operate sulla pelle, sciolgono lo strato grasso naturale, si mescolano con esso e coi suoi sali, formano un sapone che netta l'*epidermide*, mette i suoi pori in contatto col corpi medicamentosi e ne facilita l'assorbimento. Questa funzione si esercita allora con intera libertà. Le materie vegetali, gli estratti o succhi di piante, sono trascinati; i minerali stessi non resistono. Gli ioduri, il mercurio, i sali numerosi, di cui fa uso la medicina, sono assorbiti e penetrano in tutto l'organismo ».

per endosmosi nei vasi assorbenti del derma con straordinaria rapidità. Quanto più grossi e stipali saranno questi strati (1) e maggiore la loro lubricità per abbondante secrezione dei follicoli sebacci e delle glandole sudoripare,

(1) Riporto con piacere dall'ottimo libro « Sommario di anatomia microscopica normale e patologica, ecc. » dell'egregio signor dott. *Errico de' Renzi*, le importantissime e recenti notizie eh'egli raccolse intorno la struttura istologica del tessuto epidermoidale. La scoperta dei *poriccanali* fatta dallo *Schrön* varrebbe a derogare la legge fisica di imbibimento in favore di quella di capillarità, o fors'anche a far rientrare il detto fenomeno nell'atto vitale dell'assorbimento. — Ecco intanto il periodo che a ciò si riferisce:

« Di una gravissima importanza sono le ricerche sulla pelle pubblicate dal prof. *Ottone Schrön*. Egli riconosce nell'epidermide tre strati distinti, cioè: lo strato vero di *Malpighi*, lo strato lucido o di *Oehl*, e da ultimo lo strato corneo; i due primi formano lo strato denominato finora di *Malpighi*. Le cellule dello strato lucido sono compresse, essiccate, due volte più grandi delle cellule dello strato corneo: sono in gran numero nella palma delle mani e nella pianta dei piedi. Le parti profonde dello strato corneo sono formate da vere cellule, le quali differiscono da quelle dello strato di *Malpighi* e dalle squame essiccate compresse dello strato di *Oehl*: perciò lo stesso strato corneo ci presenta il passaggio di cellule perfette in altre squamiformi, come avviene delle cellule appartenenti allo strato di *Malpighi* allorchè formano lo strato lucido. Quest'ultimo strato è una continuazione dello strato di *Malpighi* ed è indipendente dallo strato corneo, il quale trae la sua origine dalle ghiandole sudorifere e forse anche dalle ghiandole sebacee. Ne' punti dove queste ghiandole mancano, esiste solo lo strato lucido: così l'unghia, l'epidermide del ghiando, della superficie concava dell'orecchio mancano di strato corneo ed hanno solamente quello lucido. Un altro fatto importante risulta dalle ricerche dello *Schrön*; ed è la scoperta di striature finissime nella membrana delle cellule che costituiscono lo strato di *Malpighi*: queste striature sono state riguardate da certi osservatori come tante ciglia esistenti d'ogni intorno alla parte periferica della cellula; ma lo *Schrön* persiste a credere che sieno altrettanti *poriccanali*, cioè canali tanto delicati che hanno bisogno di un massimo ingrandimento per essere riconosciuti ».

tanto più riuscirà difficile l'assorbimento cutaneo, e viceversa.

Io ho già riportato nell'altro mio lavoro le valide prove sperimentali del *Colin* ⁽¹⁾ in appoggio all'assorbimento cutaneo. Questo insigne sperimentatore fece delle enbrocazioni con una soluzione aquosa di solfato di stricnina su varie parti del corpo della rana, del rospo, della salamandra aquatica, del ramarro e perfino di un enorme serpente: tutti questi rettili perirono entro un breve spazio di tempo per avvelenamento stricnico. Sciolse 25 decigrammi di valerianato di stricnina nell'acqua e praticò per quattro ore di seguito delle fomentazioni al ventre ed al petto d'un gatto; dopo dieci ore si manifestarono le convulsioni e la rigidità tetanica; sei ore più tardi era morto. Versò lentamente sulla regione dorso-lombare d'un cavallo per cinque ore di seguito una soluzione di 40 grammi di cianuro di ferro e di potassio; in capo a questo tempo l'orina resa dall'animale conteneva tracce del sale; qualche ora più tardi ve ne rinvenne una quantità notevole. Un eguale esperimento tentò sopra un altro cavallo coll'essenza di trementina, e dopo due ore di lozioni le urine esalavano odore di violette. Finalmente provò l'olio di croton tillium in unzione alla faccia interna delle coscie d'un cavallo, ma l'effetto purgativo fu piuttosto dubbio ed assai leggero.

A maggiormente convalidare le già convincentissime prove sperimentali di *Colin* potrebbesi ora aggiungere quelle di molti altri distinti fisiologi, quali il *Bichat* ⁽²⁾, *Seiler* e *Ficino* ⁽³⁾, *Tiedmann* e *Gmelin* ⁽⁴⁾, *Denis* ⁽⁵⁾, *Mayer* ⁽⁶⁾,

(1) Op. cit.

(2) *Leçons orales de physiologie*.

(3) Tomo 2, p. 384.

(4) Op. cit.

(5) *Ricerche sul sangue* ecc. p. 82.

(6) *MECKEL. Deut. Arch. T. 3 e 6.*

Home ⁽¹⁾, *Segalas* ⁽²⁾, *Bouchardat* ⁽³⁾ ed altri, non che quelle del chiarissimo prof. *A. Michelacci* ⁽⁴⁾; ma ciò porterebbe troppo in lungo il nostro dire. Basterà qui notare l'esito delle ultime esperienze eseguite da *Lebkuchner* ⁽⁵⁾ e dal dott. *Carlo Hoffmann* ⁽⁶⁾: — il primo sperimentando sui rosicanti potè perentoriamente dimostrare l'assorbimento cutaneo della soluzione di prussiato di potassa, di quelle di acetato di piombo, di cloruro di bario, di ammoniuro di rame, di canfora ed essenza di terebentina: il secondo prese dei bagni medicati colla digitale, l'ioduro di potassio ed il cloruro di sodio, ed acquistò la certezza che queste sostanze vengono lentamente ma in modo manifesto assorbite.

Se non che, numerosi e potenti avversarj sorsero a combattere colle medesime armi l'influenza che poco a poco andavano esercitando sulle mediche discipline gli esposti fatti. Non è molto che anche il sig. *Parisot* ⁽⁷⁾ all'esperienze contrapponendo esperienze, credette, giunto al termine di un suo lavoro, di poter concludere:

1.° Che i sali, come l'ioduro di potassa, il clorato di potassa, il prussiato giallo di potassa, il solfato di ferro, egualmente che le materie coloranti del rabarbaro sciolto nell'acqua, non sono assorbiti dalla pelle, *anche in seguito a due ore d'immersione* ⁽⁸⁾; imperocchè nessuna traccia di queste sostanze rinviensi nell'orina e nella saliva.

⁽¹⁾ *Philos. Trans.* 1811.

⁽²⁾ *Arch. gen.* T. 12, p. 105.

⁽³⁾ *Ann. d'igiene e di medicina leg.* T. 17.

⁽⁴⁾ Vedi la bella Memoria « *Saggi teorico-pratici di dermatologia* » stampata nell'interessante e lido *Giornale Italiano delle malattie veneree e della pelle*, compilato e diretto dal dott. *G. B. Soresina*. Anno I. fasc. 6. 1803.

⁽⁵⁾ *Recueil de médecine vétérinaire.* — Avril, 1834.

⁽⁶⁾ *Gaz. Médic. de Paris*; N. 15: 1807.

⁽⁷⁾ *Recueil ecc.*; fasc. cit.

⁽⁸⁾ Credeva forse il sig. *Parisot* che gli integumenti esterni

2.^o Che le materie tossiche vegetali (digitalina o atropina) in soluzione aquosa non sono egualmente assorbite dalla pelle, giacchè esse non caglonarono mai il più leggero avvelenamento.

E la lizza non è spenta nemmeno sul terreno dei fatti clinici. La prima, la più importante prova favorevole all'assorbimento cutaneo, è quella fornita dagli splendidi risultati della cura jatraleptica tanto celebrata da *Brera* ⁽¹⁾, da *Cristien* ⁽²⁾, da *Chiarenti* ⁽³⁾, già in uso presso gli Arabi, e da *Plinio* ⁽⁴⁾ attribuita a *Prodicò*. Non meno valido argomento affermativo è pure l'assorbimento cutaneo del mercurio oggidì ammesso indistintamente da tutti i pratici. Il prof. *Sigmund* ⁽⁵⁾ basato sull'esperienza acquistata in uno dei più vasti stabilimenti del mondo e con una estesissima pratica privata, ritiene che la cura mercuriale colle frizioni quale viene da lui praticata nella sifilide, meriti la preferenza su tutti gli altri metodi di cura, principalmente contro le forme sifilitiche completamente sviluppate, molto estese, ostinate e gravi. In medicina veterinaria poi l'assorbimento del mercurio per la pelle è un fatto conosciutissimo da tutti, producendo esso con moltissima facilità l'idrargirosi nel cavallo ed una specie di avvelenamento nella pecora e nella capra. — Un'ultima prova di ciò la ci viene dall'analisi chimica: *Autenrieth* e *Zeller* ⁽⁶⁾, *Colson* ⁽⁷⁾, *Büchner* e *Schu-*

dovessero assorbire con eguale energia di quelli interni?... Due ore non bastano per l'imbibizione dell'epidermide; se avesse prolungato l'esperimento di qualche ora, sarebbe giunto indubbiamente a ben differenti risultati.

(1) *Anatripsologia* ecc. Pavia, 1799.

(2) *De la méthode jatraleptique*. Paris, 1811.

(3) *Osservazioni ed esperienze sul sugo gastrico*, 1797.

(4) *Histoire naturelle*. Lib. 29, n. 2.

(5) *L'Osservatore. Gazzetta* ecc.; n. 7, 1807; Torino.

(6) *REIL. Arch.*, T. 8, p. 228.

(7) *Arch. gen. de Méd.* 1826. T. 3, p. 88.

bart ⁽¹⁾ trovarono una quantità notevole di mercurio nel sangue dei frizionati con preparazioni di questo metallo.

Inoltre chi mai può ignorare che le unzioni d'olio di crotondiglio producono, specialmente nei cani, l'effetto purgativo, quelle di pomata stibiata l'azione emetica, quelle d'unguento di colochintide la purgativa ⁽²⁾? Chi oserà impugnare i splendidi risultati che diede e continua dare il metodo anatropsologico chinico contro le legittime piressie periodiche, metodo che inaugurato in Italia dai dottori Sofia ⁽³⁾ e Santini ⁽⁴⁾, ed illustrato dappoi con numerosissime e stupende esperienze cliniche dai nostri Chiarenti, Spallanzani, Giulio, Rossi, Riboni, Brera e dagli stranieri F. Pinel, Dumeril, Alibert, Alexander, Helvet, Rosenstein, ecc., fece in brevissimo tempo innumerevoli adepti in ogni angolo della scientifica repubblica ⁽⁵⁾? — E non bisogna anche dimenticare l'assorbimento cutaneo dell'acqua ⁽⁶⁾ dimostrato sperimentalmente da Berthold ⁽⁷⁾,

⁽¹⁾ HORN. *S. Neues Arch.* 1823. T. 2 p. 419.

⁽²⁾ LENTIN (*Beobachtungen.* S. 168) e HALLER (*Hist. Stirpium Helvetiae.* T. 2, p. 97.) ebbero a osservare azione purgativa per frizioni sulla pelle del ventre con semi di sabadiglia, e per pediluvi di elleboro bianco e nero. Schreger di Rochefort procacciava purgazioni a' suoi ammalati applicando sulla loro pelle le foglie di sena (*Beiträge zur Cultur der Saugaderlehre.*)

⁽³⁾ *Giornale di scienze, lettere ed arti per la Sicilia*; fasc. 205, genn. 1840; ed il *Gran Sasso d'Italia*, vol. V, pag. 15-52 dell'anno 1842.

⁽⁴⁾ *Annali medico-chir.* del Metaxá e giornale Severino; fasc. di genn. e febr. 1841, vol. X. pag. 29.

⁽⁵⁾ Vedi la dotta scrittura del cav. dott. Antonio Sofia sull'uso esterno del solfato di chinina bibasico, inserita nell'*Imparziale*; 1 dicembre, 1865.

⁽⁶⁾ È storico l'uomo potere sedare la sete col bagno e con posche. *Cruickshank* (*Annales des vaises absorb.* p. 218), *Collard* (*Archiv. Gén.* T. II. pag. 84), e *Van-Mons* (*Mechels Archiv. fuer Anat.* 1827, p. 502). narrarono di marinai che estinsero la sete standosene immersi nel mare, di individui che prolungarono la vita col bagno di latte, o con le posche di brodo.

⁽⁷⁾ *Annali di Chimica* ecc.; vol. XXXV serie 3. p. 200.

il quale dopo 1¼ d'ora di bagno generale nell'acqua a 24.° C. calcolò essere aumentato in peso 17 gr. 685; e posteriormente da altri ed in special modo dal dott. A. Willemín (¹), vice presidente della Società di medicina di Strasburgo, che seppe precisarne ancora le condizioni fisiologiche favorevoli. Nè di minor importanza emergono le risultanze, in conferma dell'assorzione della pelle, conseguite da Westrumb (²) col bagno contenente muschio, da Brandem Stuard (³) col bagno d'infuso di robbia — sostanze tutte che passarono nell'orina — e da Delore (⁴) coi bagni medicati di belladonna, di mercurio e di joduro di potassio eseguiti sopra 138 individui, metà dei quali provarono manifestamente l'azione del principio medicamentoso. Infine meritevoli della più seria attenzione emergono le nuove ricerche del sullodato dott. Villemín, il quale in seguito a numerose ed attenti osservazioni raccolte nel campo della terapeutica, ha potuto con prove incontrovertibili dimostrare l'assorbimento dell'ioduro di potassa sciolto nei bagni (⁵): non che quelle del prof. Waller di Praga, avendo egli, « dimostrato a tutta evidenza il passaggio dell'jodio e del mercurio nell'orina degli ammalati che prendono dei bagni generali di preparazioni solubili di jodio e di sublimato corrosivo. Ciò avveniva, anche quando si prendevano le più sottili precauzioni, perchè le sostanze del bagno non potessero inalarsi per la via del polmone. L'jodio compare subito nell'orina,

(¹) *Archives générales de médecine*. Paris mai, 1864.

(²) (³) *Annali di chim.* cit. vol. med. p. 289 e 290.

(⁴) *Journal de Pharm. et Chimie*; septembre 1863.

(⁵) « L'absorption de l'iodure de potassium dissous dans le bain, est démontrée par l'analyse chimique des urines rendues à la suite des bains ou l'on introduit 100 grammes de ce sel; avec une moindre portion d'iodure (30 grammes par bain) on ne retrouve point d'iodé dans l'urine. » - *Journal de l'anatomie et de la physiologie* ecc. par M. Charles Robin; premier année, n. 5. p. 576.

ma sparisce prestissimo dall'organismo, mentre il mercurio può rinfacciarsi nelle urine anche sei settimane dopo l'interruzione del bagno. La prolungazione dei bagni di sublimato può anche produrre la salivazione (1). » Cioché venne confermato dallo stesso Mantegazza colle seguenti parole: « Io aveva attinto dalla mia pratica una convinzione analoga a quella di Waller per l'utilità evidente che ritraeva in America dai bagni generali di sublimato corrosivo nella cura dell'elefantiasi dei Greci (2). »

Malgrado ciò non mancarono mai, come ho detto, gli avversari del sistema jatrolettico, e ben di sovente fu una gazzarra da non dirsi di contraddizioni, di scipite e vane pretese. Cosa provano infatti le esperienze di Durian (3), quella unica e recentissima di Tommasi e Primavera (4), nonché le celebratissime del dott. Murray Thomson (5) per non dire di altre del tutto inconcludenti? Questi prese 12 bagni con entro dell'ioduro potassico e del cianuro giallo di potassa; il bagno era portato alla temperatura di 32° a 38° C. e durava da 40 a 60 minuti (!!): siccome naturalmente i risultati delle ricerche fatte sull'orina per mezzo dei noti reattivi furono tutti negativi, concluse ingenuamente « che la pelle non assorbe.... » Lo stesso sono costretto a dire riguardo le esperienze dell'egregio dott. Pietro Scivoletto (6): egli lesse una Memoria

(1) *L'Idea*; loc. cit.

(2) *Giornale* cit. pag. 109.

(3) *Archives gén. de médecine*; février 1856.

(4) « Risultamenti analitici degli esperimenti fatti dal prof. Tommasi colle frizioni di pomata di ioduro potassico semplice e iodurata ». *Morgagni* — marzo 1867 e *Giornale delle malattie veneree*, ecc. giugno 1867.

(5) *Edim. med. journal*, mai 1862.

(6) « Modo di scoprire prontamente nell'orina e in varj liquidi animali la presenza degli ioduri alcalini, ed esperienze sull'assorbimento dei varj organi ». *Annali* cit. del Polli: vol. id. p. 287 e seg.

all'Accademia di medicina di Torino nell'adunanza del 4 luglio 1862, in cui è fatta parola anche dell'assorbimento cutaneo; eccovi, o signori, il brano che vi si riferisce estratto dal prof. Polli. Lascio a voi di giudicarne il valore fisiologico!

« Per verificare l'azione assorbente della pelle il dott. Sciavoletto fece delle soluzioni acquose di ioduro potassico di diversa concentrazione, e vi immise ora la mano e il braccio sino al cubito, ora il piede, tenendo il bagno ora a 22° C., ora spingendone la temperatura fino a 35° C. e continuando l'immersione sino 3 ore. — La ricerca dell'ioduro nell'urina, nella saliva, nel muco nasale, fatta qualche ora dopo (*sic*) questi bagni iodici, diede costantemente un risultato negativo » (lo credo lo!).

« Dubitando dell'esattezza di questi risultati l'autore si appigliò ad un metodo ancor più preciso, fere uso della bilancia (*sic*). — Sciolta una indeterminata quantità di ioduro potassico in quattro litri e mezzo di acqua distillata a 26° C. e posta la soluzione in recipiente di cristallo, vi immerse la mano e il braccio sino a due terzi dell'avambraccio, e vi continuò il bagno per un'ora. L'autore ebbe la saggia precauzione di lavarsi previamente più volte la parte con acqua distillata calda, finchè una goccia di quest'acqua di lavaggio, esposta ad alta temperatura sopra una lamina di platino, non diede segno di presenza di carbone o di altre sostanze fisse. Estratti 250 grammi del liquido prima del bagno, ed altrettanti dopo il medesimo, e trattati comparativamente e nei convenienti modi, col cloruro di palladio, ottenne in ambi i liquidi il medesimo peso di 0 gr. 085, che, fatti i dovuti calcoli, indicano una quantità di ioduro potassico eguale a 0,2552 ».

« L'identità di composizione dell'acqua salina prima e dopo il bagno permisero all'autore di concludere che la pelle non ha assorbito, nelle prove fatte, nè ioduro di potassio, nè acqua ».

Così anche questo distinto medico volle mettersi nella schiera dei Pouteau ⁽¹⁾, dei Rousseau ⁽²⁾, dei Dangerfield ⁽³⁾, dei Sequin ⁽⁴⁾, dei Chapman ⁽⁵⁾, dei Gordon ⁽⁶⁾, dei Currie ⁽⁷⁾ ed altri pochissimi che hanno recisamente negata l'inalazione cutanea.

Ma voi sapete, o signori, di quel detto: *purus medicus purus asinus*. Il medico umanitario che si è imposto la santissima missione di giovare alla salute del suo simile, e nulla più; che non cerca d'indagare la ragione di un insuccesso terapeutico, ma che si contenta di proscrivere dal suo pratico esercizio l'uso del fallito farmaceutico argomento, potrà morire in pace colla coscienza d'aver fatto del gran bene a questo mondo, fuorché d'aver giovato all'incremento della vera medicina, che è quella fisiologica!

Oggidi non è più permesso dubitare dell'assorbimento cutaneo: coloro che si ostinano nel dubbio danno prova di non essere al corrente della scienza. Io non dico che l'assorbimento cutaneo non sia il più difficile, il più lento di tutti a farsi; ma esso ha luogo e ce lo attestano ineluttabili argomenti di fatto, ne conosciamo perfettamente le leggi, e possiamo regolarlo a nostro piacimento. Io crederei di abusare davvero della sofferenza vostra se mi dilungassi maggiormente a rilevare le cagioni per cui le scuole mediche fisiologiche ammisero e negarono ad un tempo fino dalle primitive epoche ippocratiche e galeniche la dottrina della inalazione cutanea. D'altronde esse

(1) *Op. postume*, t. I. p. 163.

(2) *An. inaugur. dissert.* Philadelphia, 1850.

(3) *An. inaugur. dissert on cutaneous absorption*. Philadelphia, 1850.

(4) *Annal. de Chim.* t. 40, p. 85.

(5) *An. absorption, London* medical repository*, t. IX, p. 440.

(6) *Outlines of lectures on human physiology*. Edinb. 1817.

(7) *Medical reports on the effects of cold and warm water*. Ch. 19

appajono assai manifeste, e mi lusingo che coloro i quali hanno seguito con qualche attenzione la mia breve esposizione degli argomenti favorevoli e contrarij all'assorbimento, le avranno potuto facilmente afferrare. Laonde, concretando, mi sembra di poter affermare:

1.^o Che la pelle *intatta* dell'uomo e degli animali domestici assorbe.

2.^o Che la capacità assorbente di questo organo è subordinata al grado di permeabilità dell'epidermide.

3.^o Che la maggiore o minore permeabilità dell'epidermide dipende: *a)* dal grado di robustezza dei tre strati di cui si compone l'epidermide; *b)* dalla quantità della materia grassa che la tiene lubrica; *c)* dal volume e coesione delle molecole dei corpi da assorbirsi.

E qui per *permeabilità* intendo, giova ripeterlo, la proprietà che si riferisce alla pura e semplice *imbibizione fisica*: quando si praticano lozioni venefiche o medicamentose sulla pelle d'un animale, da principio non si fa altro che imbeverne le cellule epidermoidali; il vero assorbimento comincia solamente quando il liquido ha inzuppata l'ultima pellicola epidermoidale e passa a traverso le pareti dei vasi dermici. Se per imbeverne l'epidermide di un agente medicamentoso occorrono, p. e., 4 ore, tutte le volte che i bagni non saranno stati continuati per un corrispondente spazio di tempo, l'assorbimento non avrà luogo. — Così possiamo dire riguardo l'avvelenamento, il quale, come abbiain detto, non può nascere che a condizione di trovarsi nel circolo sanguigno, entro un dato tempo, una determinata quantità di veleno: questa quantità essendo rappresentata dalla cifra 10, l'assorbimento introducendo nel circolo soltanto 9, l'avvelenamento non si manifesterà nonostante l'imbibizione e l'assorbimento avvenute.

Facciamo le debite applicazioni di questi elementarissimi quanto importanti ed inconfutabili principj su cui

basano le odierne teoriche della tossicologia generale, e facilmente giungeremo a mettere in piena luce le vere cause per cui da un fatto solo si è potuto ricavare un doppio e opposto ammaestramento; — forse potremmo anche per questa via arrivare a stabilire un comune e perfetto accordo.

Esposte di questa maniera le ragioni pro e contro la possibilità dell'assorbimento cutaneo, ed esternate francamente le nostre opinioni qualunque esse siano, possiamo ora imprendere lo studio della pelle come organo assorbente del curaro in ispecie.

Bancroft, Munter, Virchow ed altri insigni sperimentatori dichiararono che la pelle, allorquando è intatta, non assorbe il curaro. *Bernard* è del medesimo avviso riguardo ai mammiferi ed agli uccelli; concede, sotto certe condizioni, che la pelle dei batraci possa assorbire questo veleno.

Io intrapresi in unione anche al mio collega *Dell'Acqua*, molte esperienze allo scopo di chiarire per bene la verità. Durava fatica credere che la cute degli animali fosse assolutamente refrattaria all'assorbimento del principio attivo del curaro, che in nulla si può dire dissimile, per le fisiche proprietà, dall'alcaloide stricnico. I risultati di queste esperienze, che in gran parte trovansi registrati nel citato nostro lavoro, hanno infatti smentite le asserzioni dei sullodati fisiologi. Un cane, d'un anno d'età, rimane avvelenato dopo l'immersione di un arto per tre ore di seguito in un bagno tiepido curarizzato (Esperimento 63° p. III): posto nello stesso bagno un cagnolino neonato colla testa fuori del liquido, risente i primi effetti venefici del curaro dopo 1 ora e $\frac{1}{2}$, e muore dopo 3 ore (esper. 64° loc. cit.); — uguale risultato si ebbe sperimentando sopra un gattino di 3 giorni d'età. Io ho anche applicato una doccia di acqua curarizzata al ventre di un piccolo ratto; un altro topolino, convenientemente legato sopra un'assicella, lo r avvolse in pannolini inzup-

pati della medesima soluzione di curaro: in capo a due ore tanto l'uno che l'altro erano morti avvelenati. Se dunque l'epidermide del cane, del gatto e del ratto nell'età giovanile permette il passaggio del curaro, io non vedo la ragione perchè non si debba ammettere la possibilità di questo passaggio anche negli animali adulti ed in altri mammiferi. L'epidermide considerata istologicamente presenta i medesimi caratteri in tutti quanti gli animali che compongono questo importantissimo gruppo zoologico, e nemmeno può cangiare di natura col succedersi dei varj periodi vitali. Ammettere la permeabilità al curaro dell'epidermide di un dato ordine di animali e negarla in quella di un altro, equivale a voler stabilire differenze assolutamente incompatibili coi dettami della scienza. Vi saranno — e vi debbono essere effettivamente — diversità di spessore, di compattezza, tra l'epidermide di un animale e quella di un altro; tali diversità debbono necessariamente indurre modificazioni notevolissime nell'assorbimento, ma non varranno di certo ad arrestarlo completamente e ad infermare un fenomeno fisico già matematicamente dimostrato e sorretto da leggi naturali. Ditemi una sufficiente quantità di curaro per approntare un bagno generale per un cavallo o per un bue; lasciate che vi stia immerso uno di questi animali per otto o dieci ore di seguito; e vi assicuro, o Signori, che anche il *pachiderma* assorbirà tanto curaro per la pelle da provarne grave e fors'anco mortale avvelenamento. — Tale almeno è il mio convincimento; il quale radicavasi ancora di più nel mio spirito in seguito all'osservazione di molti fatti naturali che in via sperimentale ho potuto riprodurre colla più grande facilità e precisione.

Dopo ciò voi comprenderete facilmente, o signori, ch'io non posso tenere in alcun conto la proposizione di *Bernard* relativa all'assorbimento cutaneo nella rana. Gli animali inferiori che vivono nell'acqua, quali, a cagion d'e-

sempio, il proteo, l'ile, la rana, il tritono, la salamandra ecc., hanno gl'integumenti esterni permeabilissimi e dotati dei migliori requisiti per assorbire rapidamente ed energicamente. — « La rana, dice *Bernard*, può assorbire per la pelle quando trovandosi all'aria si spoglia del muco che nell'acqua mantiene lubrica la superficie esterna del corpo, opponendosi alla produzione delle azioni fisiche dell'endosmosi » — e con un esperimento affatto inconcludente cerca di provare che la cute dei batraci coperta di muco non assorbe il curaro (*), contrariamente a quanto già prima avevano affermato *Edwards* e *Spallanzani* riguardo i sali e diverse altre sostanze velenose.

Dal canto mio ebbi tosto ricorso all'esperimentazione.

Esperienza 1. — Esposi all'aria, a diversi intervalli di tempo, molti ranocchi; indi lasciai cadere sul dorso a ciascuno di essi due gocce di soluzione aquosa di curaro. Breve, tutte le rane rimasero avvelenate e morirono, prima quelle che da maggior tempo erano esposte all'aria, poi le ultime estratte dall'acqua; ma la differenza fu di soli 30 a 40 minuti.

Esperienza 2. — Tolsi dall'acqua una robusta e vivacissima rana femmina ed immediatamente la legai in modo che il treno posteriore pescava liberamente nella soluzione di curaro: passati 10 minuti era già paralitica, e non tardò molto che morì.

Esperienza 3. — Tre rane femmine ed una maschio saltano allegramente sul fondo di un recipiente di cristallo in cui trovasi pochissima acqua: aggiungo a quell'acqua un filo di soluzione curarica. Dopo un'ora nessuna ha più voglia di saltellare; stuzzicate si mostrano impotenti al moto. Levate fuori dal recipiente e messe sul tavolo si accasciano sulle estremità; non hanno la forza di sorreggere nemmeno la testa; socchiudono le palpe-

(*) Vedi le critiche osservazioni che abbiamo esposte nel primo lavoro sui curaro; pag. 112-115.

bre; si lasciano voltolare sotto sopra il proprio corpo con indifferenza e rimangono supine ed in altre ridicole ed impossibili posizioni senza cercare di raddrizzarsi; l'unico segnale in esse di vita è qualche raro movimento respiratorio, ma dopo alcuni minuti anche questo cessa. Messo allo scoperto il cuore di una, questo viscere batte regolarmente e continua a pulsare per molte ore. Le altre tre rane, previo opportuno lavacro con acqua limpida, sono collocate in altro apposito recipiente con acqua purissima e lasciatevi tre giorni per vedere se volevano ritornare in vita, rinnovando il miracolo per cui *Bernard* menò tanto scalpore! Ma in capo a questo tempo, io rinvenni bensì degli esseri vivacissimi nel recipiente, però erano null'altro che infusorj nati in seno al processo di putrida dissoluzione cui trovavansi in preda i cadaveri dei tre rettili...

Queste esperienze semplicissime ed alla portata di tutti, se non servono ad altro, valgono a rettificare l'errore in cui cadde *Bernard*, e permettono di concludere, come altra volta dicemmo, *che la superficie cutanea della rana, tanto umida che secca, lubrica o no di mucosità, assorbe egregiamente il principio venefico del curaro*; colla differenza che l'assorbimento è incomparabilmente più rapido allorchè l'esperienza è eseguita sopra rane che da qualche tempo si trovano esposte all'azione dell'aria atmosferica; la quale aria prosciugandone rapidamente la pelle trasforma questo organo in una specie d'apparecchio respiratorio.

B. — Assorbimento del curaro per la mucosa digestiva, vescicale ed oculare. —

Ho qui riunite in un solo gruppo queste tre differenti membrane perchè furono tutte tre colpite da una stessa sentenza: « *le mucose digestiva, vescicale ed oculare non ASSORBONO il curaro* » lo disse *Bernard*. — Questo insigne fisiologo, salito a grande fama, accecato da so-

verchio amor proprio e dalla eccessiva sinania di procacciarsi maggiore celebrità, proferisce di frequente gravissimi giudizi con tale leggerezza da far stordire: un coniglio digerisce senza alcun inconveniente una quantità di curaro sufficiente a dare la morte ad un altro animale della stessa specie quando fosse inserita sotto la pelle; raddoppiata la dose del veleno pel ventricolo, non si ottiene ancora alcun effetto... Ciò basta per fare dell'*éclat*, ed eccoli *Bernard* con *Pelaue* all'Accademia di Parigi ad annunziare che il curaro *peut être ingéré impunément dans le tube digestif de l'homme et des animaux*. Un piccolo cane riceve in vescica 10 grammi d'acqua in cui trovasi sciolto 1 decigrammo di curaro; si lasciano cadere d'infra le palpebre d'un coniglio alcune gocce di soluzione di curaro: né il cagnolino né il rosicante danno segnali d'avvelenamento.... A *Bernard* non occorre di più per giudicare refrattarie all'assorbimento del curaro la mucosa congiuntivale e vescicale! — Ma ciò ch'egli dovette fare quando le esperienze di *Martin-Magron* ⁽¹⁾, di *Castelnau* ⁽²⁾, di *Pelikan* ⁽³⁾ e di altri ancora posero in chiaro l'assorbimento del curaro operatosi per la mucosa gastrica, già altravolta il dissi. E non mancherò fra poco di ritornarvi sopra acciocchè possiate conoscere la fina strategica colla quale il grande *Bernard* seppe ripiegare, contorcere fino a trasfigurare completamente con uno spaventole strascico di parole il suo primo giudizio, e giungere poco a poco ad una conclusione precisamente contraria! — Egli per altro tien saldo ancora alla sua vecchia opinione circa la supposta impermeabilità al curaro della congiuntiva e della mucosa vescicale: nessuno volle assumersi l'incarico di

(1) *Ann. di chimica* cit., 1860, e « *Journal di physiol.* » par *Braien-Séguard*, 1858.

(2) « *Relat. d'une expédition dans les parties centrales de l'Amérique.* »

(3) « *Académie des sciences* » 9 mars, 1867.

combattere questa erronea credenza; e di certo noi, colle nostre povere esperienze, non potevamo aspirare all'alto onore di persuadere ad altra fede chi si è sempre mostrato non curante o peggio delle cose nostre e di quelle numerose e cospicue elucubrazioni che vennero alla luce sopra analoghi argomenti per opera di italiane splendide intelligenze.

Epperò io sono ben lieto di poter dire che ad un figlio illustre della nostra Italia appartiene l'onore d'aver per la prima volta provato sperimentalmente l'efficacia venefica del curaro anche quando è ingerito nello stomaco, — e questi è il grande *Fontana*; il quale seppe anche avvisare all'enorme quantità dell'americano composto che per ciò si richiedeva, avendo osservato che nei conigli una dose di grammi 0,3 introdotto nello stomaco produceva nessun effetto, mentre quando venne in pensiero di portare la dose a grammi 0,4 questi animali perivano in 25 minuti, ed egualmente le cavia con soli grammi 0,3 di *ticuna*, non che i piccioni — in meno di un'ora — con una dose eguale di veleno.

Voi conoscete, o signori, le belle ricerche sperimentali anche del chiarissimo prof. Polli sul modo di equiptarsi del curaro preso internamente. Le esperienze furono eseguite sui cani e giunse a concludere « che il curaro a tutte le dosi inferiori a due grammi non solo non uccide, ma è bene sopportato dai cani di media statura, e che esso è tossico e mortale alla dose di tre grammi e più... » Ora poi dobbiamo aggiungere gli importanti argomenti sperimentali del valente Lussana (¹), il quale riconoscendo — d'una parte — che « il veleno americano può essere tollerato internamente a discrete dosi, senza arrecare verun sinistro effetto », dall'altra conviene interamente sull'azione micidiale che a più alte dosi dispiega anche preso

(¹) Lettere citate, vedi esp. 16 e 17.

per bocca: così 3 decigrammi di curaro, fatti inghiottire ad un gattino, valsero a procurargli la morte in un'ora e mezza di tempo: fece ingollare 5 centigrammi di curaro ad un passero; altrettanto ha fatto ad una rana, e tanto l'un animale che l'altro morirono 4 ore dopo (¹).

Altre non dispregevoli prove favorevoli all'assorbimento del curaro per la mucosa digestiva sono pur quelle da me e dal dott. Dell'Acqua addotte nel nostro lavoro, che emersero dalle nostre sperimentali ricerche. — Finalmente se non temessi, o signori, di abusare della pazienza vostra, a questo punto potrei esporvi circostanziatamente i risultati delle ultime mie sperimentazioni; così mi limiterò solamente a dirvi come esse sortissero tutte quante concludentissime *in senso affermativo*, — talchè possiamo avere per fermo, che:

1.^o Le rane assorbono il curaro per gli esterni integumenti quasi colla medesima facilità e prontezza con cui l'assorbono quando è esibito ipodermicamente o per la via del ventricolo; e gli effetti che ne conseguivano non differiscono nè per la loro natura, nè per la loro intensità;

2.^o Parimenti i pesci rimangono avvelenati con una dose di curaro amministrato per bocca poco più alta di quella riconosciuta mortale per inoculazione diretta nel sangue;

3.^o Tre centigrammi di curaro sciolti in alcune gocce di acqua ed iniettati nel ventricolo delle lucertole di mezzana grandezza bastano ad ucciderle — Portando la dose a 5 centigr. la morte arriva entro uno spazio di tempo non maggiore di 10 minuti;

4.^o Un colombo muore dopo 18 minuti che ha ingojato 2 centig. di curaro in soluzione aquosa;

5.^o Un beccafico (*Sylvia hortensis*) prova grave veneficio per l'ingestione nelle vie digerenti di centigr. 0,5

(¹) Id, esp. 61, 62, 63, 64, 65.

di curaro; del quale però si rimette perfettamente due ore dopo. — Amministrata per la stessa via una dose doppia del medesimo veleno (un centigr.), muore entro mezz'ora;

6.^o La dose mortale di curaro presa internamente pei passerì e per le rondinelle è di milligr. 5;

7.^o Un cane di discreta mole che trovasi in piena digestione prova gli effetti venefici del curaro quando in una sola volta ne riceve nello stomaco due grammi sciolti in venti grammi d'aqua — L'avvelenamento però è lieve assai e fugace;

8.^o Un cane di mezzana grandezza che trovasi a digiuno da 24 ore, riceve nel ventricolo centigr. 180 di curaro sciolto nell'aqua; il vomito è impedito coll'allacciatura dell'esofago. Dopo due ore si manifesta l'avvelenamento con paralisi ecc. Poco a poco diminuiscono i sintomi, ed in capo a 4 ore l'animale è perfettamente rimesso in salute;

9.^o Un cane di media statura, in buona salute e collo stomaco perfettamente vuoto, al quale si facciano ingollare 200 centigrammi di curaro sciolto in 20 grammi di aqua, non può sopravvivere più di un'ora e mezza.

10.^o Il curaro alla dose di centigr. 250 sciolto in una competente quantità d'aqua, preso internamente di una sola volta, uccide un grosso cane, anche in *attualità di digestione*.

Gli esperimenti che ebbi il piacere di eseguire coll'amico dell'Acqua, tuttochè fornissero indubbe prove contro l'asserito di Bernard perciò che si riferisce all'assorbimento vescicale, lasciavano in qualche incertezza riguardo la facoltà assorbente della congiuntiva. Persistendo io in dette ricerche institui nello scorso mese d'aprile, alla presenza di numerosa scolaresca, i seguenti esperimenti:

Esperienza 4. — Un vivace e ben pasciuto cagnolino di due mesi d'età è destinato a ricevere in vescica

centig. 75 di curaro sciolto in grammi 10 di acqua. A vece di spingere l'iniezione per la via naturale, praticai un'incisione cutanea al perineo, misi allo scoperto il canale uretrale, l'incisi e per l'apertura feci giungere in vescica una sottile cannucchia elastica per la quale vi introdussi il veleno: ritirato l'istrumento, legai l'uretra al di sopra della ferita, medicai questa e feci mettere in libertà il piccolo operato. Desso si mantenne vispo come prima per un'ora e più; poi si accovacciò sotto un tavolo e non voleva sortir fuori: aveva lo sguardo instupidito, torpidi i movimenti, l'incenso mal sicuro, tremori, sussulti muscolari, e quando lo si volle forzare a muoversi, cadde paralitico al suolo. Però in mezzo a questo disordine nervoso il cagnolino conservava tutta la sua intelligenza, gl'istinti ed i sensi erano normali. — L'avvelenamento dopo aver raggiunto il massimo grado di forza, decrebbe notevolmente verso sera: la mattina del giorno appresso il paziente è in piedi, e cammina cogli arti posteriori molto divaricati; fa continui sforzi per mangiare, geme e si lamenta incessantemente. Levato il laccio dall'uretra, l'orina spruzza fuori per la ferita con maggiore impeto che non sorta per le vie naturali: dessa è di colore carico, molto densa e strisciata di sangue. Rimesso l'animale in libertà mostrasi alquanto più tranquillo e cammina liberamente; ma tutt'a un tratto è colpito da paralisi generale e muore in pochi minuti.

Qui sorgono alcuni dubbj che potrebbero far nascere qualche questione: affrettiamoci a dissiparli.

a). Il cagnolino morì effettivamente per beneficio curativo?

b). Nel caso che sì, a vece del curaro assorbito dalla mucosa vescicale non potrebbe la morte essere stata cagionata dall'assorzione del medesimo per la superficie cruenta colla quale venne a contatto (se ne esisteva nell'orina) al momento che l'animale scaricò la vescica orinaria?

Al primo punto non esitiamo rispondere *affermativamente*. Sì, desso morì avvelenato dal curaro: i sintomi presentati fino da principio dell'esperimento furono tali da togliere qualunque incertezza, ed i dati necroscopici riconfermarono dappoi il nostro giudizio.

Con pari franchezza rispondiamo *negativamente* al secondo punto. No, causa della morte non fu l'inalato curaro a traverso le pareti cistiche. L'inalazione ebbe luogo, è vero, e prova ne sia il grave e *caratteristico* avvelenamento sopraggiunto un'ora dopo l'iniezione del tossico in vescica; ma la quantità di curaro penetrato in circolo per questa via non fu tale da produrre la morte. Il paziente aveva superato perfettamente il veneficio, quando la mattina susseguente appena tolto il legaccio — per cui l'orina poté fluire per l'uretra e bagnare la piaga consecutiva all'operazione praticata il dì innanzi — venne di bel nuovo aggresso da feroce avvelenamento curarico, che lo trasse in pochi minuti a morte.

Tale fenomeno fecemi balenare subito alla mente il sospetto che in quell'orina *evacuata* per la fistola uretrale vi si trovasse ancora del curaro. Senz'altro diedi mano alle seguenti indagini sperimentali:

1.° Injettai sotto la cute di molte rane qualche goccia di orina di cui è discorso. Tutti questi animaletti morirono in mezzo alla più spiccata sindrome del veneficio curarico! I loro nervi motori non reagivano allo stimolo elettrico.

2.° Concentrai l'orina a blando calore e, filtrata, ne injettai un grammo colla siringa del Pravaz sotto la pelle di un vispo e giovane cagnolino. Desso morì dopo 22 m. come si muore per violento veneficio curarico!

Di fronte a sì fatti responsi cessava da parte nostra ogni ragione di dubbio. L'assorbimento vescicale non era stato completo; vi aveva lasciato una quantità notevole di curaro, che fuor uscendo coll'orina a traverso la piaga

uretrale, venne da questa vascolarissima superficie afferato e rapidamente tradotto in circolo, causando istantaneo e mortale avvelenamento.

Esperienza 4. — Pratico la medesima operazione ad un giovane cane di sangue bastardo inglese, portando però la dose del curaro a centigr. 125 e sciogliendolo in grammi 5 di acqua e grammi 5 di vino generoso; — l'iniezione fu fatta a caldo alle ore 9 ant.

Alle ore 11 il paziente accusa i primi effetti del veleno. A mezzogiorno avvelenamento conclamato.

Alle ore 5 p. l'animale presenta quasi l'aspetto di lurido cadavere. Qualche battito cardiaco e qualche raro e parziale movimento respiratorio, sono i soli segnali che indicano ancora un filo di vita.

Alle ore 6, morte.

Esperienza 5. — 15 maggio — I risultati delle prime esperienze da noi eseguite sui cani e sul piccioni allo scopo di conoscere se la mucosa poteva assorbire il curaro, furono *negativi*, per quanto almeno si riferisce all'*avvelenamento manifesto*. Avendo ora potuto isolare col metodo dialitico il principio attivo di questo veleno, rifeci con esso i medesimi esperimenti; ma, quantunque un piccione avesse dato non equivoci segnali d'avvelenamento, l'esito non fu tale ancora quale mi aspettava. Ritornai quindi alla prova, destinando per ciò alcuni passerii.

Introdussi tra le palpebre di uno di questi vispi uccelletti un centigrammo di curarina sciolta in una goccia d'acqua distillata. Gli occhi si empiro tosto di lagrime; le quali prorompendo per l'angolo palpebrale interno trascinaron fuori indubbiamente anche una parte di veleno. — Trascorsero due ore e l'animale non dava alcun indizio d'avvelenamento; l'occhio presentavasi deterso e limpido come prima, la congiuntiva però alquanto iniettata.

Ripetei l'applicazione della curarina nell'indicata forma e quantità. Stavolta non vi fu lacrimazione, e passati ap-

pena 30 minuti l'animale si fece d'un subito mesto, languido ne' movimenti, e si accosciò. Sopraggiunse tosto la paralisi e, dopo alcuni tremiti convulsivi, la morte.

Ripetuta diverse volte questa esperienza sopra altri paseri diede costantemente gli stessi risultati.

Dopo ciò noi crediamo di avere abbastanza chiaramente dimostrata e provata la facoltà che hanno le mucose della vescica e dell'occhio di assorbire il curaro. Certamente la permeabilità della mucosa vescicale non è tale da sostenere vantaggiosamente il confronto colle membrane sierose, colle superfici glandolari, ecc.; se ciò fosse avremmo colto in flagrante contraddizione il grande artefice della natura, perciocchè un viscere destinato a servire di temporario serbatoio ad organici detriti, a prodotti escrementizj e ad ogni sorta di sostanze nocive di cui l'organismo abitualmente o casualmente inquinato cerca liberarsi eliminandole per la via della secrezione urinaria, doveva essere anatomicamente costituito di maniera che segregasse il più possibilmente l'orina dalla macchina organata vivente, — ond'è che una mucosa vescicale ricca di vasi, povera d'epitelio, che assorbisse con grande energia, sarebbe stato un vero controsenso anatomico e fisiologico. Ma però essa non è interamente destituita di questa facoltà; l'assorzione è lenta, difficile, ma costante, continua: il curaro è assorbito, ed in tale quantità da produrre la morte.

Tuttavia non è infrequente il caso che l'eliminazione camminando di pari passo coll'assorbimento venga a stabilirsi una specie di corrente continua di veleno a traverso l'organismo senza che questo se ne abbia in alcun modo ad accorgersi, e ciò per la semplicissima ragione che non potrà mai accumularvisi in quella giusta proporzione necessaria alla manifestazione tossica. — Lo stesso possiamo dire circa la mucosa congiuntivale: l'applicazione del curaro molte volte rimane senza effetto

perchè le due forze, di assorbimento e di eliminazione, equilibrandosi, si elidono, — essendo quivi la prevalenza della prima contrastata anche dalla piccolezza del campo assorbente.

C. — *Assorbimento del curaro per diverse altre mucose.* —

Bernard nega allo stomaco ed all'intestino tenue ciò che poi concede al retto... Avendo egli constatato grave avvelenamento in un coniglio in seguito all'amministrazione di un clistere di acqua curarizzata, dichiarò *la mucosa rettale permeabile all'americano composto*. E nessun dubbio cade in proposito: tutti quelli che hanno eseguiti simili esperimenti giunsero ad un completo comune accordo; nè dissimili dagli altri furono li risultati delle nostre ricerche.

Noi abbiamo voluto spingere un pochino più in là le nostre indagini e sapere se anche la mucosa vaginale potesse assorbire il curaro.

Esperienza 6. — 2 giugno. — Abbiamo per ciò iniettato nel canale vaginale di una cagna gravida e vicina a partorire, una dose di curaro eguale a quella che è riuscita mortale per il retto sciolto nell'acqua tepida. Dopo 15 minuti era già avvelenata — moriva entro mezz'ora.

Esperienza 7. — 19 aprile. — Una cagnetta in frega, 24 ore dopo che ha accolto il maschio, riceve in vagina due decigrammi di curaro sciolto in 3 grammi d'acqua tepida; — dopo 20 minuti è paralitica e muore in 50 minuti.

Resta dunque provato colla massima evidenza che anche la mucosa della vagina assorbe il curaro: la sua permeabilità a questo veleno non è inferiore a quella della mucosa del retto.

Bernard trovò che l'assorbimento del curaro per le superfici mucose glandolari si opera con grande rapidità. Io ho ripetuto diverse volte l'esperimento sulla ghiandola sotto-mascellare del cane: iniettando in essa per il

condotto *Wartoniano* una dose mortale di curaro, la morte sopraggiunge infatti dopo pochi momenti, quasi come se il veleno fosse iniettato direttamente nel sangue. — Ciò dipende dalla tessitura anatomica speciale di questi organi — ricchezza d'elementi vascolari — dalle ampie comunicazioni fra le vene e le arterie, e dallo strato epiteliale molto esile che li riveste.

Lo stesso avviene quando l'iniezione è praticata per gli ureteri nei reni. Io feci questa esperienza su di un piccolo gatto: esso morì perfettamente curarizzato in 5 minuti.

Rispetto il potere assorbente della mucosa delle vie aeree mi riporto a quanto io e Dell'Aqua abbiamo detto nel nostro lavoro. Soltanto amerei aggiungere, coi necessari dettagli, la seguente esperienza da me in seguito praticata sopra un piccolo cane.

Esperienza 8. — 5 ottobre. — Feci mettere un cagnolino di circa due anni d'età sul tavolo delle vivisezioni e, convenientemente obbligato col treno posteriore in alto e l'inferiore in basso, subisce l'operazione della tracheotomia. Non vi fu quasi perdita di sangue ed il leggerissimo effluvio dai capillari cessò tosto coll'applicazione dell'emostatico percloruro di ferro. — Fatto ciò instillai nella trachea centigr. 2 di curaro sciolto in gr. 05 di acqua, dirigendo il liquido verso la laringe, il quale, nella favorevole posizione in cui la testa dell'animale era tenuta, passò con molta facilità per la glottide nella faringe (*), ed ivi giunto fu dal pa-

(*) È esatta l'osservazione che fece *Bernard* sul passaggio dalla trachea alla faringe, dei liquidi *senza cagionare la tosse*. Lo stesso è avvenuto a me di osservare parecchie volte sperimentando sui cani, ed anche sui cavalli, ora con un liquido ora con un altro. Però, per dire il vero, io nulla trovo di straordinario in questo fenomeno; piuttosto sembrami molto naturale e logico nel fine propostosi dalla natura coi diversi organi per le relative funzioni. Ad impedire che entrassero nelle vie aeree sostanze eterogenee, essa provvede il margine dell'apertura glottide di particolari elementi

ziente per istinto inghiottito nel ventricolo. Dopo quattro ore passate senza che il veleno producesse il più piccolo effetto, feci collocare il paziente nella posizione opposta, cioè in piedi, ed instillai nella trachea verso i bronchi una soluzione aquosa di altri due centigrammi di curaro. L'avvelenamento fu quasi istantaneo, e dopo sei minuti l'animale era morto.

Assorbimento del curaro per gli organi entoplastici. —

Poche cose ho a dirvi intorno l'assorbimento del curaro per le cavità chiuse e superfici sierose che non comunicano col di fuori. Dopo le esperienze di *Haller*, di *Flan-drin*, di *Lebkuchner*, di *Magendie*, di *Bouley* e di *Colin* più non è lecito dubitare della grande capacità assorbente delle sierose splanniche: epperò non vi era ragione di credere che le medesime fossero impermeabili al curaro. Eccone i fatti che lo comprovano:

« *Sperimento 60.* — Si instillano a traverso una cannula di gomma elastica introdotta, per una piccola ferita, nella cavità addominale di un cane da caccia, centigrammi 2 *ticunas* sciolto in grammi 2 acqua distillata; la cannula è lasciata in cavità onde evitare il pericolo, ritirandola, di ricondurre a traverso la ferita delle pareti ventrali qualche particella di veleno e venire in contatto con essa. L'avvelenamento seguì immediatamente: 15 minuti dopo l'animale era morto ».

istologici dotati di estrema sensibilità: si chiamino poi questi col nome di papille nervose, o cellule epiteliali dei nervi, oppure clavi terminali, o corpuscoli del *Krause*, l'importante a sapersi è questo, che appena sono avvicinati da una sostanza qualunque proveniente dal di fuori che tentasse di penetrare nella laringe, prontamente reagiscono e provocano il moto riflesso della tosse; mentre quando le medesime sostanze passano per la glottide dall'interno all'esterno, cioè sortono dalla trachea, non determinano alcun fenomeno apprezzabile. Infatti il muco tracheale, bronchiale, gli escreti purulenti o sanguigni provenienti dal polmone, ecc., giungono nella faringe a traverso la glottide senza eccitare la tosse.

« Abbiamo ripetuto questo esperimento sopra un altro cane e sopra un gatto; l'esito fu il medesimo ⁽¹⁾ ».

Esperienza 9. — 6 ottobre. — Penetro piuttosto profondamente nella cavità toracica di un cane di mezzana statura colla cannula della siringa di Pravaz, armata di trequarti, e per essa vi inietto di una sola volta gr. 0,5 curaro sciolto nell'acqua. Non erano ancora decorsi due minuti che l'animale ne provava già gli effetti tossici: dopo 10 minuti era morto. — Aperta immediatamente la cavità toracica osservai che i moti cardiaci non erano del tutto spenti, e le oscillazioni auricolari destre perdurarono tre o quattro minuti ancora dopo. Ho potuto altresì procurarmi la certezza del buon esito dell'operazione, compiutasi senza lesione di visceri nè di vasi importanti.

In conclusione: l'assorbimento del curaro è facilissimo ed assai rapido tanto pel peritoneo quanto per le pleure.

Fra gli organi *entoplastici* vuol essere considerato anche il *tessuto connettivo o uniente*.

Magendie, Wedemeyer e Fodera furono i primi a dimostrare coll'esperimento la facoltà assorbente grandissima di cui è provveduto il cellulare sotto-cutaneo. Cento fisiologi misero dappoi in evidenza, ancora coll'esperimentazione, l'attività colla quale l'assorbimento compiesi in seno ai tessuti adiposo, muscolare ed osseo.

L'assorbimento *interstiziale* è uno dei primi e più importanti atti della vita generale: l'essere organato non potrebbe plasmarsi, crescere e mantenersi senza di questa funzionalità organica: i tessuti vivi non riceverebbero più di certo le influenze esterne per la strada del sangue e dei *mezzi interni* laddove cessasse l'assorbimento interstiziale.... Ma quando però si pretende dimostrarlo, come hanno fatto molti sperimentatori, colle *inserzioni* o colle *iniezioni* ipodermiche, io dico che si

(1) *Moroni e Dell'Acqua*. Pag. 108.

cade in un grave errore, perchè col taglio — che è inevitabile — dei capillari, si viene necessariamente a dovere ammettere come avvenuto per *endosmosi* ciò, che al contrario, si è operato per *diretta inoculazione nei vasi*.

Io ho già tenuto lungo discorso sugli effetti del curaro introdotto sotto la pelle, sia per *iniezione* nel cellulare, sia per *inserzione* nei muscoli, e mi valse per lo più del vocabolo *inoculazione* perchè molto più proprio per indicare l'introduzione diretta del veleno nei vasellini assorbenti. Ho dimostrato sperimentalmente la velocità con cui il curaro insinuato per questa via nell'organismo suole produrre il veneficio; e ciò non solamente in animali appartenenti ad una sola specie, ma sopra esseri tolti da tutte le classi dei vertebrati e da molte degli invertebrati. Ho fatto conoscere le leggi più importanti che governano questo assorbimento, dalle quali desumonsi le norme eziandio per stabilire una esatta *dosatura*; e finalmente feci parola della facilità con cui si giunge a governare gli effetti del curaro introdotto per la via ipodermica, regolando il corso del sangue. Null'altro quindi mi resta ora di aggiungere, e sembrami di poter chiudere i miei studj sul primo tempo dell'assorbimento dichiarando: *che nessuno dei comuni rivestimenti epidermoidali, epiteliali e mucosi, sono in modo assoluto impermeabili al curaro*. — I mammiferi in genere, non esclusi alcuni pachidermi, assorbono il curaro per la pelle intatta, e più ancora l'assorbono gli animali delle altre classi e gli invertebrati: la mucosa digestiva del cane, degli uccelli, dei sauri e dei batraci; quella rettale e glandolare di tutti gli animali; la congiuntivale dei passeri, sono tutte permeabilissime al curaro, come lo sono le membrane sierose, sinoviali, ecc.

Ma il veleno per essere assorbito non basta che abbia oltrepassato questi indumenti; è necessario altresì che penetri a traverso le esilissime pareti dei vasi assorbenti.

E questa seconda parte del fenomeno avviene in forza delle stesse leggi fisiche d'imbibizione o d'endosmosi in modo costante ed uniforme per tutti i tessuti; per cui una volta penetrato il curaro sotto lo strato epidermoidale, supponiamo della grossa pelle del cane, desso passerà nei vasi assorbenti ed entrerà in circolo colla medesima prontezza e facilità come se fosse applicato col metodo endermico, oppure sull'esilissima cute dei batraci.

SECONDO TEMPO. — *Trasporto delle materie assorbite nel torrente della circolazione.* —

Qui cessano interamente le influenze delle leggi fisiche e comincia l'impero assoluto della vita.

Il secondo tempo dell'assorbimento consiste nel passaggio delle materie entrate nelle radichette venose e linfatiche ai capillari arteriosi. Ma i vasi linfatici abbiamo detto che assorbono ben poca cosa o molto lentamente, specialmente quando i materiali sono stranieri alla composizione del sangue: ci occuperemo dunque di quanto avviene per opera dei soli vasi venosi.

Di mano in mano che il curaro penetra nei capillari venosi si mescola al sangue e ne segue il giro vorticoso. — Conoscere le principali leggi dell'attività funzionale dell'apparecchio circolatorio, vale lo stesso che dischiudersi la via allo studio dei fenomeni relativi al trasporto del curaro al suo campo d'azione. Vediamone quella parte almeno che più da vicino ci interessa.

La prodigiosa velocità del circolo sanguigno spiega la prontezza straordinaria con cui si manifestano gli effetti dei veleni iniettati nelle vene (1). Dopo l'immortale sco-

(1) J. Blake intraprese molte e ingegnose esperienze sul tempo che diverse sostanze, iniettate nel sistema vascolare, impiegano a percorrere l'intero circuito. In primo luogo rilevò che il tempo necessario a queste sostanze per giungere ai capillari è tanto breve che non si può quasi valutare, e che 9" loro bastano per diffon-

perta della circolazione, molti autori hanno cercato con differenti mezzi di misurare la celerità colla quale il fluido nutritivo percorre l'intero cerchio vascolare. *Hales* poté desumere dalle sue esperienze che la velocità del sangue nell'aorta è tale da percorrere 735 piedi in un minuto secondo; e dopo avere misurata la capacità del ventricolo sinistro del cuore e contate le pulsazioni in un minuto trovò, nel cavallo, che sorte per l'orifizio aortico 10 pollici cubici di sangue per ogni sistole, 360 pollici in un minuto e 825 libbre per ora! Nel bue, sempre sulle medesime basi, egli ha calcolato che in 1 ora e 28' deve passare per il ventricolo aortico 1,600 libbre di sangue, vale a dire un peso di questo fluido eguale a quello del ruminante!! Finalmente i calcoli esagerati di questo fisiologo lo persuasero a dire che nel montone sorte in 20' dal cuore sinistro una quantità di sangue uguale al peso stesso dell'animale.... — *Colin* ⁽¹⁾, basandosi sulla capacità del ventricolo sinistro da lui previamente ben determinata, crede che in un cavallo di media taglia, del peso di 400 chilogrammi e con 33 chilogrammi di sangue, il ventricolo sinistro può ricevere per volta un chilogrammo

dersi per tutto il corpo (*Edinb. med. and surg. Journ.*; t. LIII, p. 35). Altre esperienze (*ibid.*, t. LVI, p. 412) riconfermarono pienamente questi risultati: 6 grani di stricnina sciolti in 3 oncie di acqua acidulata coll'acido azotico, essendo stati iniettati nella giugulare d'un cavallo, determinarono in 16" l'avvelenamento; 1" più tardi l'animale fu preso da convulsioni, ed in capo a 5' egli era morto. Nei cani una sostanza iniettata in una vena jugolare impiega da 7" a 8" a passare nell'arteria coronale del cuore. Un grano o mezzo d'azotato di stricnina sciolto in un grosso e mezzo d'acqua, essendo stato iniettato nella giugulare d'un'oca, l'effetto si rese manifesto 6" $\frac{1}{2}$ dopo, e nel termine di 8" l'animale era morto. Un mezzo grano di stricnina, iniettato nelle vene di un coniglio, produsse l'avvelenamento in 4" $\frac{1}{2}$, e la morte in 7". (Nota di A. J. L. *Jourdan* al Manuale di fisiologia del *Muller* per lui tradotto; t. I, p. 147).

(1) Op. cit. p. 343 e seg.

di questo fluido; siccome poi il cuore del cavallo adulto batte 33 volte per minuto, tutto il sangue passerà per questo viscere entro l'indicato periodo di tempo. — Anche *Wrisburg* si appoggia ai tre argomenti: 1.º del numero dei battiti cardiaci in un dato tempo; 2.º della quantità del sangue espulsa per ogni sistole dal ventricolo sinistro; 3.º della quantità totale di questo fluido contenuto nel sistema vascolare, — però ne inferisce che una molecola di sangue impiega 3' a percorrere l'intero circuito.

Harvey, calcolando che nell'uomo sortono dal ventricolo sinistro 2 oncie di sangue ad ogni pulsazione, ammette che nello spazio di un'ora ne passa a traverso questo viscere 62 libbre. *Waloeus* valutando a mezzo dramma il sangue che sorte ad ogni contrazione dal cuore di un coniglio e mezz'oncia quello del barbone, calcolò che in meno di un'ora passano 10 libbre di sangue nel cuore dell'uomo.

Si fatti calcoli ed esperienze già da *Ludwig* e *Volkmann* furono credute poco esatte. Questi prese seriamente in esame l'argomento, valendosi però di mezzi interamente nuovi, fra i quali l'*emodromometro* di sua invenzione (*); fece molti esperimenti e conchiuse: che la velocità media del sangue nelle carotidi de' mammiferi è di percorrere uno spazio di 300 millimetri in un secondo.

Un altro metodo ingegnoso assai per misurare il tempo necessario a compiersi un giro completo del sangue, è quello immaginato dal celebre *Hering* (**) di Stutgard. Esso consiste nell'iniettare in una giugulare una sostanza facile a riconoscersi con un reagente nel sangue della vena omonima. Da 18 esperienze fatte sui cavalli emer-

(*) Vedi la descrizione di questo istrumento ed il modo di servirsene nell'opera citata del *Tommasini* p. 314.

(**) *Zeitschrift fuer Physiologie* t. III, p. 85.

se: che una soluzione di cianuro di ferro e di potassa diversamente concentrata ed iniettata in una delle vene giugulari di un cavallo, impiegò per arrivare nella vena giugulare opposta, percorrendo il cuore destro, la piccola circolazione, il cuore sinistro e la grande circolazione, da 20 a 25 e da 25 a 30": per giungere alla safena bastarono 20"; all'arteria mesenterica da 15 a 30"; all'arteria mascellare esterna da 10 a 15", ed una volta da 20 a 25"; finalmente il sangue dell'arteria metatarsica diede marcata reazione dopo 20 a 25, 25 a 30 fino a 40".

Questi esperimenti furono poco tempo dopo ripetuti da due illustri italiani, *Matteucci* e *Piria*; i quali oltre il prussiato potassico tentarono anche l'acetato di ammoniaca ed il nitrato di potassa, ed ottennero analoghi risultati.

A molti altri espedienti si lanciò mano per scoprire la reale velocità del circolo (¹), ma nessuno ebbe esito fortunato. Quello di *Hering* è senza dubbio il migliore. L'obiezione mossa da *Colin*, che cioè le sostanze iniettate nelle vene possono espandersi, diffondersi e giungere in un dato punto indipendentemente dall'esservi trasportate dalla corrente sanguigna, non ci sembra, a dir vero, degna di tanto fisiologo. Se non erro, il *Colin* (²) intese di provare che la soluzione salina iniettata in una vena giugulare, arrivata nel *confluente* (golfo delle giugulari), si

(1) Uno fra i più antichi espedienti è quello di dedurre dalla velocità con cui sorte il sangue da una arteria recisa il tempo che questo fluido impiega a fare il suo giro completo. Già *Waleus*, in una sua lettera a *Bartholin*, con valide ed esatte argomentazioni ne dimostrava l'erroneità: *Richat*, *Müller*, *Colin* ed altri molti invalidarono dappoi il vecchio espediente con non meno robuste ragioni, e quel ch'è più, con dimostrazioni sperimentali splendissime.

(2) Op. cit. t. II. p. 344.

mescoli a tutto il sangue che vi affluisce e rapidamente si diffonda perfino in quello della giugulare opposta. — Io non esito dal canto mio a respingere sì fatta supposizione contraria alle leggi fisiche ed idrodinamiche; bisognerebbe, perchè avesse un lato di attendibilità, ammettere l'esistenza di due correnti contrarie entro il medesimo vaso, o per lo meno un movimento retrogrado, analogo a quello immaginato da *Berndt* tra la cava ed i reni onde spiegare la rapidità dell'eliminazione per le urine di certe sostanze ingerite nello stomaco: ma questi *sotterfugi* della natura non esistono che nella mente di taluni visionarj, e non bisogna credervi.

Il metodo di *Hering* ha ancora il vantaggio di far conoscere l'influenza esercitata sulla velocità del circolo dall'età dell'animale ⁽¹⁾, dal sesso ⁽²⁾, dalla frequenza dell'azione cardiaca, la quale, come assennatamente osserva l'illustre prof. Oehl ⁽³⁾, essendo tale in certi periodi della vita da accorciare della metà l'intervallo che passa fra due successive sistoli ventricolari, limita necessariamente la estensione e la durata della diastole arteriosa, e tendendo di conseguenza ad impedire che la dilatazione dell'arteria compensi il periodico aumento di pressione apportato dalla sistole cardiaca, concorre a mantenere più costante questo aumento e vieppiù celere quindi la corrente sanguigna. — Finalmente esso ci fa conoscere

(1) Nel cavallo giovane l'intero circolo si compie in 22", mentre ne impiega 29 nel vecchio.

(2) Nel maschio la circolazione si effettua in minuti secondi 25, 4 e nella femmina in minuti secondi 27, 3 (a).

(3) Vedi li nuovi concetti di beltà peregrina svolti nella sua importante Memoria sulla *Fisiologia del processo infiammatorio*. Gazzetta medica Italiana; Lomb. 1865-66.

(a) Le esperienze di *Kauff* hanno dimostrato che nella femmina del coniglio è anche meno attivo l'assorbimento, perciocchè in essa, meno rapidamente che nel maschio, si manifesta l'avvelenamento stricnico.

con molta esattezza le differenze di tempo che passano tra il completarsi del piccolo e grande circolo, tra un largo esteso circuito ed un'altro ristretto.

Dalle quali cose sommariamente esposte, è facile arguire quali debbano essere gli argomenti atti ad influenzare la rapidità dell'avvelenamento curarico per quella parte che è subordinata alla celerità del circolo. Questo veleno spiega i suoi potenti effetti quando è giunto nel sistema dei vasi arteriosi capillari; ma per giungervi deve necessariamente, da qualunque parte sia stato introdotto, percorrere un buon tratto del sistema venoso che lo conduce al cuore e da questo viscere al polmone, per retrocedere ancora all'organo centrale della circolazione e finalmente entrare nelle arterie. Or bene, tutte le volte che questa strada sarà accorciata, tutte le volte che questo cammino potrà essere affrettato, gli effetti del veleno introdotto saranno più pronti, perchè più rapidamente giungerà al suo campo d'azione. La via può essere abbreviata introducendo il veleno in una vena vicina al cuore: il suo passaggio ai capillari arteriosi può essere sollecitato aumentando, p. e. col moto, l'azione cardiaca.

Abbiamo veduto che il curaro introdotto nei bronchi è assorbito rapidamente, producendo in pochi minuti la morte dell'animale, ed abbiamo sperimentalmente dimostrato che questo veleno iniettato direttamente nella giugulare è ancora più violento ed istantaneo ne' suoi effetti. Questa differenza non tiene tanto al tempo richiesto per la penetrazione del veleno a traverso l'esilissima membrana bronchiale e le sottilissime pareti vasali, quanto alla lentezza della circolazione capillare paragonata a quella dei grossi vasi. Si fatta differenza emerge più manifesta negli animali di bassa organizzazione, appunto per la riconosciuta maggior lentezza del movimento sanguigno capillare, in confronto degli esseri più perfetti. Weber ha

calcolata la velocità della circolazione capillare nella rana a 0,5 di Mm. al minuto secondo, mentre nei mammiferi sale a 0,8 di Mm.

L'attività cardiaca può essere accresciuta, come abbiamo accennato, da diverse condizioni e da un'infinità di eccitamenti fisiologici e patologici. L'emozione che cagiona ad un animale timido l'avvicinarsi semplicemente dell'uomo basta ad accelerare notevolmente i battiti del cuore: analoghi effetti sogliono essere prodotti dallo spavento, dall'agitazione, dal lavoro, da una violenta corsa, dal dolore.... Un cane, al quale aveva messo allo scoperto il grande ischiatico, trovandosi ancora sotto l'impressione degli spasimi sofferti, morì in 25 minuti con una dose di curaro inoculata ipodermicamente bastevole appena a produrre la morte entro 40 a 60 minuti. Io ho anche istituito un paragone sperimentale in proposito:

Esperienza 10. — 17 Ottobre — Avvelenai due cani inglesi bastardi, presso a poco della stessa taglia, entrambi a digiuno da 24 ore ed in buona salute, con una dose eguale di curaro. Ne chiusi uno in locale appartato ove potesse tranquillamente riposare: l'altro, dopo avere subito il taglio d'ambi i nervi laringei superiori, fu slegato e lasciato in libertà nel laboratorio; allora l'insergente si provò ad aizzarlo, lo fece correre, lo spaventò, fingeva percuoterlo e lo percosse fino a che lo vidde ansante e stravolto dalla stanchezza e dalla paura. — Il primo cane soggiacque agli effetti venefici dopo 22 minuti, e morì in 3¼ d'ora; il secondo cane risentì l'azione del veleno 16 minuti dopo l'inoculazione, e morì in 1½ ora.

Variando il numero delle azioni del cuore secondo la classe cui il vertebrato appartiene (*), ne viene di

(*) *Vierordt*, in seguito a numerose osservazioni, è giunto a stabilire: che la durata media della circolazione nei mammiferi e ne-

conseguenza che il tempo necessario alla manifestazione degli effetti tossici di una data sostanza introdotta nel circolo sanguigno, sarà più o meno lungo a norma del posto zoologico dall'animale occupato. Infatti noi abbiamo verificato che, a pari condizioni, gli uccelli, il di cui cuore batte un numero di volte superiore a quello di tutti gli altri animali, periscono più facilmente ed assai più prontamente sotto l'azione del curaro.

TERZO TEMPO. — *Assorbimento interno o cellulare.* —

È questo un fenomeno perfettamente associato all'*atto vitale* con cui designasi la nutrizione o potenza assimilativa, propria a ciascun organo ed agli animali ancora che si mantengono per *intosuscezione*; e per ciò stesso si sottrae alla volontà dell'individuo, come al governo estrinseco del medico e del fisiologo. — Pervenuto l'agente tossico e medicamentoso all'ultima estremità della rete capillare arteriosa, penetra nei capillarissimi vassellini unitamente alla parte plasmatica del sangue, invade gli spazi o interstizj o lacune, che dir si vogliano, percorre in ogni senso questo vasto territorio di cellule (*Virchow*) o mezzo organico (*Bernard*) ⁽¹⁾, trascinato da un'altra *corrente cir-*

gli uccelli è compresa nel tempo in cui si compiono in media 27 evoluzioni cardiache.

⁽¹⁾ *Bernard*, usufruttando quel fatalismo geografico sviluppato ne' tempi nostri da *Herder* su cui è basata la moderna teoria di *Taine*, indica colla parola *mezzo* l'ambiente o le *circostanze* in cui l'essere vivo trova le condizioni necessarie per svilupparsi, mantenersi e manifestare la vita che l'anima. Queste condizioni sono: l'aria, l'acqua, gli alimenti, il calore, la luce, l'elettricità, ecc. Si può dire, in generale, che tutti gli esseri viventi trovano primieramente tali condizioni nel mezzo cosmico che li attorniano. Ma questi *agenti naturali* rimarrebbero senza effetto ogni volta che la loro azione non giungesse agli elementi organici costitutivi, le sole parti attive per la manifestazione dei fenomeni vitali. Laonde deve distinguersi due ordini di mezzi:

colatoria locale — interstiziale — diversa dalla *vera circolazione* per essere infinitamente più lenta, ponendosi in immediato contatto cogli elementi istologici sui quali è diretta la sua azione. È allora che comincia propriamente

1. *Mezzi cosmici o esterni*, appartenenti all'individuo *tutto intero* (come un solo essere);

2. *Mezzi organici o interni*, appartenenti agli elementi anatomici che compongono l'essere vivente.

La considerazione del solo mezzo cosmico può bastare alla fisiologia ed alla zoologia; ma al punto di vista della fisiologia generale, che rimonta agli elementi organici ed alle manifestazioni della vita, non basta più. Infatti per comprendere la vita dell'organismo nel suo insieme è necessario conoscere i suoi rapporti col mezzo cosmico in seno al quale esso sviluppa; medesimamente per concepire l'idea della vita dell'elemento anatomico bisogna conoscere il mezzo organico, che solo offre le diverse condizioni della sua esistenza.

Negli esseri elevati gli elementi istologici hanno bisogno, oltre le influenze fisico-chimiche esterne, del mezzo organico, che si presenta sotto forma di un liquido circolante che mette incessantemente gli organi in rapporto gli uni cogli altri e col mondo esterno: questo liquido è il sangue.

Il sangue altro non è che un mezzo interno nel quale vivono gli elementi anatomici, come i pesci vivono nell'acqua, vale a dire senza esserne minimamente penetrati. Così i globuli del sangue nuotano nello siero senza esserne imbevuti, come altra volta si credeva; la potassa prevale nell'interno del globulo sanguigno, mentre all'esterno, o nel siero, domina la soda. Solamente che a traverso le pareti degli elementi istologici hanno luogo dei fenomeni d'endosmosi.

Però dire che il sangue è il mezzo interno, è darne un'idea troppo generale; conviene restringerla al solo sistema arterioso, e poi non basta ancora Questo mezzo è collocato all'estremità delle arterie, nei capillari ultimissimi, vale a dire nel centro delle parti istologiche medesime, ed i globuli sanguigni non fanno parte del sangue, considerato come mezzo organico, ma sono vere cellule nuotanti nel liquido nutritivo. Laonde il vero mezzo interno è il plasma, la parte liquida del sangue. — (*Revue*, 1864-65).

Il terzo tempo in cui divisi l'assorbimento, e che chiamerò *interno* o degli elementi organici.

L'elemento istologico o cellulare, continuamente irrigato dal fluido plasmatico, vi attinge per endosmosi i materiali necessari al suo sviluppo, accrescimento ed organica riparazione: in fino a che questo liquido sanguigno conserva le necessarie proprietà nutritizie e si mantiene puro d'ogni principio eterogeneo alla normale sua costituzione, le cellule, questi organismi elementari, vivono e disimpegnano perfettamente alle loro funzioni; ma appena pervengono all'interno ambiente (plasma, mezzo organico di *Bernard*) materiali venefici, cessano all'istante le essenziali condizioni d'esistenza di detti organismi, ed alla loro alterazione o distruzione tien subito dietro la morte dell'animale, — poichè non è questa proprietà d'un solo elemento istologico, ma di tutti; basta che uno soltanto sia offeso perchè l'equilibrio, l'armonia, l'assieme delle funzioni vitali sia per sempre distrutto e resa impossibile la vita.

Riassumendo:

Il curaro introdotto per qualunque atrio o via nell'organismo animale subisce, in ordine successivo di tempo, l'azione di due forze *assorbenti* e di una *impellente*. La prima fa penetrare il veleno a traverso l'epidermide, l'epitelio; il muco ed i varj tessuti, nonchè le pareti sottilissime dei capillari venosi; la seconda lo porta a contatto dell'elemento nervoso motore che deve distruggere, facendolo passare dai capillari arteriosi alle capillarissime arteriuzze, per le quali i globuli del sangue non possono entrare, e quindi nel mezzo speciale che lo circonda; la terza finalmente è come anello di congiungimento tra la prima e la seconda, cioè la forza dell'onda sanguigna che trasporta in pochi minuti secondi l'agente micidiale dal punto d'innesto al suo campo d'azione.

CAPO XIII.

Appendice o schiarimenti sull' assorbimento del curaro per la mucosa digestiva.

Fa maraviglia vedere un uomo di alto discernimento come *Bernard* e di tanta levatura, perdersi nell' aringo di una polemica oramai *passata in giudicato*, qual' è precisamente quella dell' assorbimento gastro-intestinale del curaro. Spinto, più che d' altro, da eccessivo amor proprio, egli non lascia ancora intentato alcun mezzo, usa tutta la malizia e la più fina strategia di parole per contrastare al regno della verità un fatto che aveva conosciuto e malamente interpretato.

Allorquando *Bernard* imprese a studiare il curaro, conoscendo l'innocuità delle carni degli animali messi a morte con questo veleno usate come alimento, riponendo cieca fede nelle relazioni di celebri scienziati viaggiatori sull' uso del curaro adoperato come *stomatico* e validissimo medicamento contro l' epilessia ed altre infermità, risultando pur anco da' suoi esperimenti che una data quantità di questo veleno sufficiente a uccidere un' animale per la via diretta del sangue può essere tollerato perfettamente per la via dell' stomaco, non esitò — lo ripetiamo — a pubblicamente dichiarare che *il curaro preso internamente pel ventricolo non è velenoso*. Ma tosto accorgendosi dell' errore in cui cadde, e nello stesso tempo non volendo darsi per vinto, concesse come una eccezione che i ventricoli degli uccelli e quello delle rane assorbissero il curaro. Più tardi, di fronte alla grandissima

evidenza dei fatti, dovette convenire che anche lo stomaco dei cani lo assorbe, e cercò giustificare il primitivo suo giudizio facendo osservare che la quantità perciò necessaria doveva essere straordinariamente grande ed amministrata nel periodo del digiuno, cioè a stomaco vuoto. Finalmente, dopo la pubblicazione dei risultati pienamente affermativi intorno il potere assorbente dello stomaco dei cani per il curaro da noi ottenuti, Bernard — mentre pronunciava all'Istituto di Francia nella 12 lezione dell'anno in corso le seguenti testuali parole:

« *En résumé, les expériences que nous avons faites nous mènent à cette conclusion, que le curare est une substance qui n'est pas toxique dans le canal intestinal, même à très-forte dose, pendant l'état de digestion, et qu'il ne l'est à l'état d'abstinence, qu'à la condition d'en donner encore des quantités fort considérables.* » — faceva annunciare nella *Revue* (n. 11. p. 182) di avere ottenuto dei risultati ben diversi! » Cependant, dice la rivista francese, M. Claude Bernard vien de faire, la veille même de cette leçon, une expérience qui lui a donné des résultats tout différent. Un chien, en état de digestion et à la fin de la digestion, de même taille d'ailleurs que les précédents, a reçu 2 grammes de curare dans l'estomac: sans doute il n'est pas mort sous l'influence de cette dose, mais il a subi des effets toxiques très-marqués, et il n'est revenu à lui qu'au bout d'une demi-heure environ. » Ma sapete voi, o signori, in qual modo egli spiega lo strano caso? Udite le sue parole:

« *Les chiens sur lesquels nous avons opéré auparavant ont bien reçu comme celui d'hier 2 grammes de curare dans l'estomac. Mais cette quantité de poison était dissoute dans 200 à 250 grammes d'eau, tandis qu'hier il n'y avait que 20 ou 25 grammes d'eau, c'est-à-dire dix fois moins. La concentration de la liqueur toxique était donc très-différente dans les deux cas, et on conçoit très-bien*

que cette circonstance puisse exercer une influence notable sur les résultats. » (Revue; loc. cit.)

Ben strane invece a noi sembrano le sue parole... V'ha alcuno forse che ignora cangiare di proprietà i veleni ed i medicamenti a seconda del loro grado di concentrazione o di diluizione? Quali effetti diversi non arrecano sull'organismo, per es. li stibati, solamente coll'aumentare o col diminuire il menstruo! E poi, chi tenne la mano a *Bernard* di spingere l'esperimentazione fino a quel punto che gli fosse sembrato necessario prima di addivenire ad una precipitosa e falsa conclusione? *Bernard* errò, e non seppe — nel suo orgoglio — rettificare l'errore: i suoi artifizi li conosciamo, e li abbiamo voluto denunziare al mondo scientifico perchè ne prendesse nota nell'interesse medesimo della scienza. Ma di ciò basta: al giorno d'oggi non avvi più alcuno che osi mettere in dubbio la potenza venefica del curaro preso internamente, nè vale quindi trattenercene con ulteriori, invero superflue dimostrazioni. Occupiamoci piuttosto di scoprire la causa, il motivo, per cui se ne richiede una quantità così sproporzionatamente grande per ottenere l'avvelenamento quando, a vece d'introdurlo direttamente nel sangue, ve lo si faccia pervenire per le vie digerenti. — È questo argomento di studio oltre ogni dire interessante e difficile, sul quale richiamo tutta la vostra attenzione.

Coloro i quali ritengono di natura animale il principio attivo del curaro nulla trovano di straordinario in sì fatto fenomeno, perciocchè, essi dicono, la fisiologia da molto tempo insegna che i veleni animali possono essere impunemente ingojati nello stomaco. Ma sinora nessuna prova positiva ci venne dato raccogliere a sostegno di quella supposizione sulla natura del curaro: d'altra parte è stato dimostrato in questi ultimi tempi, contrariamente a quanto avanzarono *Redi*, *Mangili*, *Stevens*, *Bouchardat* ed altri molti, che tanto il veleno della vipera quanto quello

del rospo sono velenosi anche per la via del ventricolo (¹).

Alcuni supposero che l'azione del succo gastrico e degli altri umori digestivi alterassero il curaro in modo da neutralizzarne perfettamente le qualità venefiche. Ma le nostre indagini sperimentali eseguite colla saliva, il succo gastrico, l'umore delle glandule del *Brunner*, il succo enterico, pancreatico e la bile provano perentoriamente che anche in questa ipotesi nulla avvi di vero.

Polli immaginò, che il curaro non fosse assorbito dallo stomaco per la paralisi di questo stesso viscere che il veleno ingerito determina. Anche questa proposizione, per quanto consentanea alle leggi della medicina ippocratica, non possiamo fisiologicamente ammetterla per le ragioni altra volta addotte (²).

Bernard attribuisce l'innocuità del curaro preso internamente ad un particolare (?) privilegio della mucosa gastro-enterica, non lasciandosi questa facilmente attraversare dal suo principio venefico, sebbene solubile (³). La prova sperimentale su cui è basata questa ipotesi non è attendibile e non ha alcun valore; — egli prende la membrana mucosa gastrica d'un cane o d'un coniglio recentemente ucciso e l'addatta ad un endosmometro colla superficie mucosa rivolta all'esterno; immerge l'endosmometro, contenente dell'acqua zuccherata, in una soluzione acquosa di curaro, e dopo due o tre ore il livello dell'acqua zuccherata si sarà alzato nel tubo endosmometrico, l'en-

(¹) Non dobbiamo però tacere, per quanto ci abbia recato meraviglia, l'opinione contraria espressa dal chiariss. sig. prof. direttore *Cornalia* Cav. *Emilio* nella sua lezione di Zoologia fatta al Museo Civico di Storia Naturale il giorno 18 maggio 1867, asserendo che il veleno della vipera ingojato nello stomaco viene digerito dai succhi gastrici, e perciò reso innocuo.

(²) *Moroni e Dell'Aqua*; op. cit. p. 84 e 85.

(³) Lezioni sulle sostanze tossiche ecc. op. cit. p. 301 e 302.

dosmosi sarà avvenuta e nonostante il liquido interno non conterrà veleno.... Voi vedete, o signori, quanto *Bernard* si è allontanato dalla condizione prima ed essenziale per una buona sperimentazione, vo' dire la comparabilità perfetta delle circostanze. Parlando dell'assorbimento abbiamo veduto che il primo tempo di questa funzione si opera per leggi fisiche o di endosmosi, ma il secondo per altre leggi ben diverse, *proprie dell'essere vivo*; le quali leggi — forze vitali — mancano naturalmente alla mucosa morta. La mucosa gastrica nell'animale vivente dializza un liquido esterno e lo traduce nella rete dei vasi capillari in 20', supponiamo; in egual tempo, vogliamo ammettere, avverrà per lo *corrispondente* strato di cellule epiteliali nella mucosa morta, ma per giungere, a traverso tutto lo spessore della mucosa, in contatto col liquido interno a trasmettergliene le sue proprietà, si richiederà un tempo molto maggiore di quello necessario al rapidissimo trasporto pei vasi sanguigni, dovendosi questo passaggio compiere per le sole forze fisiche.

Le condizioni sperimentali in cui si è posto *Bernard* si scostano dunque troppo dal naturale, e per questo motivo le risultanze non sono per nulla attendibili. D'altronde *non è vero* che la mucosa del ventricolo del cane non si presti all'endosmosi artificiale del curaro: se a vece di 2 o 3 ore si prolunga l'esperienza 4 o 5 ore, l'endosmosi avviene perfettamente senza che si alteri in nessuna maniera, come pretende *Bernard*, la mucosa e l'epitelio. Io feci questa esperienza e l'ho ripetuta diverse volte, e sempre — concentrando prima il liquido interno a lento calore — le inoculazioni con esso praticate sopra diversi animali riuscirono mortali.

Ma avvedendosi *Bernard* che le sue argomentazioni non avevano abbastanza solide le fondamenta, cercò allargarne le basi, mentre riduceva a più modeste proporzioni il significato. Frattanto venne ad ammettere che il cu-

raro per uso interno *non riesce sempre innocuo*, come è detto nella *Revue* a p. 179 dell'annata in corso. Supponendo però che il curaro è assorbito dalla mucosa gastro-enterica, egli dichiara che questo assorbimento operandosi troppo lentamente, il veleno ha tempo d'essere eliminato di mano in mano che entra nel sangue, motivo per cui non può aver luogo l'avvelenamento. — Infine, ora non è più da *Bernard* attribuita questa lentezza d'assorbimento soltanto a certe particolarità della mucosa delle vie digerenti, ma anche al modo lento con cui si opera la circolazione addominale ed al suo lungo e complicato circuito! ⁽¹⁾.

Come vedete, o signori, *Bernard* per non avere il coraggio — che pur dovrebbe avere — di rettificare in pubblico ciò che pubblicamente di erroneo ha detto, accumola errori sopra errori, ingarbuglia maggiormente le cose già per sè stesse troppo complicate, si confonde e contraddice perdendosi in un mare sconfinato di assurde conghietture... per cui farebbe d'uopo nientemeno che impugnare l'esistenza di sostanze capaci di agire come *veleni interni*... tranne ch'egli inventasse qualche *forza straordinaria* destinata a rallentare il corso del sangue addominale solamente nel caso che nella porta vi entrasse il curaro! — Davvero sono paradossi questi, paralogismi così viziosi, che assolutamente non meritano l'onore della discussione, e di buon grado noi vi passiamo sopra.

Vi fu ancora qualcuno che per dare la ragione della grande tolleranza degli animali all'uso interno del curaro ebbe ricorso al fenomeno, inventato e proposto dallo stesso *Bernard*, del corso sanguigno retrogrado dalla cava inferiore ai reni onde spiegare la rapida eliminazione per questo *emuntorio* di certe sostanze eterogenee introdotte

⁽¹⁾ *Revue* ecc. anno 1895; p. 182.

nelle vie digerenti. Le esperienze però fatte in proposito dimostrarono anco una volta che la natura non poteva lasciarsi cogliere in così flagrante contraddizione e che le anormalità fisiche ed i miracoll non esistono che negli interessati, vanitosi ed incomposti voli dell'umana fantasia.

Allorquando io intrapresi in unione al dott. *Dell'Acqua* le prime esperienze sull'azione interna del curaro, comunicai a questo dotto collega il pensiero che mi era venuto che il fegato potesse essere una barriera insormontabile al passaggio di questo veleno nella circolazione generale, e che da ciò si dovesse ripetere la straordinaria tolleranza degli animali all'azione del curaro amministrato per le vie digerenti. Accordandosi perfettamente *Dell'Acqua* colle mie idee, ci accingemmo tosto ad una lunga serie di diligenti ricerche ed esperienze, le quali ci condussero ai seguenti corollarj:

Il principio attivo del veleno americano essendo solubile, ma non chimicamente modificabile dai succhi delle ghiandole dell'apparato digestivo, arrivando al contatto della villo-mucosa digerente è con tutta facilità assorbito. Li agenti attivi dell'assorbimento gastro-enterico del curaro sono i capillari che formano l'origine della vena porta. — Perchè un veleno produca la sua speciale azione è necessario che entri nel sistema arterioso e giunga per la rete capillare a contatto degli elementi organici. — Il veleno che trovasi nel sangue della porta per giungere alla cava posteriore ed arrivare al cuore e passare nel campo di sua azione, deve attraversare il sistema capillare venoso epatico passando dalle estremità terminali della porta al sistema capillare delle vene sopra-epatiche, che mettono alla cava posteriore. È durante questo passaggio che il curaro viene dal fegato eliminato per la bile. — Il fegato nelle quattro classi dei vertebrati è l'organo eliminatore del principio tossico del curaro portatovi dal sistema della vena porta. — L'avvelenamento ha luogo in

causa del passaggio di una parte del sangue curarizzato della porta nel sistema venoso generale, che si effettua nei pesci, rettili ed uccelli mercè il sistema venoso di *Jacobson*, e nei mammiferi per alcune anastomosi pieno canale esistenti tra la porta, la cava superiore e l'azigos. La maggiore e minore refrattarietà degli animali a provare gli effetti venefici del curaro ingerito nel ventricolo, è in ragione diretta delle comunicazioni (anastomosi) più o meno grandi e numerose che possono esistere tra la vena porta ed i vasi comuni a sangue nero (1).

(1) Vedi la nostra cit. Memoria dalla pag. 69 alla pag. 103. — Le idee quivi espresse sono nuove ed esclusivamente nostre; ci recò dunque non poca maraviglia vedere sconosciuta questa verità da una *Commissione* sotto ogni rapporto competente e rispettabilissima. Come è noto l'illustre e non mai bastantemente compianto Commendatore prof. *Alessandro Riberi*, istituiva con apposito legato, un premio triennale di lire 20,000 per la durata d'anni 21. La R. Accademia di Medicina di Torino, quale esecutrice dell'ultima volontà del benemerito Testatore, aperse il concorso al primo premio col primo giorno dell'anno 1862 per chiudersi col 31 dicembre 1864. Furono 60 i concorrenti e 130 i lavori presentati, fra i quali il nostro sul curaro. — La Commissione esaminatrice dei titoli dei concorrenti, composta dei Soci onorevolissimi *Girola*, *Matinverni*, *Demaria*, *Moleschott*, *Bruno*, *Peyrani*, *Timermans*, diedo sul nostro lavoro il seguente giudizio:

« Un altro lavoro che accoppia il metodo sperimentale all'erudizione, al sano criterio ed alla critica sagace è quello che ci presentarono i signori *Moroni* e *Dell'Acqua*, medici veterinarii della scuola di Milano, i quali pubblicarono nel 1863 i loro *Studj sperimentali fisiologici e tossicologici sul veleno americano detto curaro*. — Lo scopo che gli autori si proposero fu di far conoscere ai veterinarii che cosa sia il curaro, a quali usi possa servire, quale posto meriti in tossicologia, in patologia, in terapeutica, e come mezzo di analisi fisiologica: in tutto il contesto di questo scritto invano cercherebbesi alcun che di veramente nuovo; è notevole però che gli autori non si valsero solo delle altrui esperienze, ma ne istituirono alcune affatto loro proprie per rischiarare l'argomento, che con molta cognizione di causa impresero a trattare.

Questa parte dei nostri studj fu generalmente bene accolta dai fisiologi e dalla stampa nazionale; le nostre teorie si ebbero l'onore di numerose e molto lusinghiere adesioni. L'argomento appariva invero di grave e grande importanza; ma non era che abbozzato e richiedeva un esame più profondo, minuzioso ed ardite sperimentali ricerche. Io mi sarei ben guardato dal cimentarmi in così tanta ardua impresa se la voce del dovere non mi avesse chiamato a sostenere e propugnare la verità di un fatto da me stesso scoperto e proposto alla discussione dei Dotti.

Dal Chassaignac, dal Guerini, dal Monti, dal Questa, essi tolsero casi di tetano guariti con questo mezzo, primitivamente adoperato e con successo dal nostro Vella: con ciò verrebbero a considerare il curaro come il miglior rimedio contro il tetano; proposizione che oggimai sarebbe contraddetta però da opposte osservazioni fatte dal Concato e da altri.

La Commissione, mentre trovò commendevolissimo lo scopo degli autori, e i mezzi dei quali si servirono per arrivarvi che giudica per ogni riguardo lodevolissimi, non credette però di potere ai medesimi assegnare il premio RIBERI, che a progresso mira ed a novità scientifiche di pratico interesse » (a).

Di certo noi non potevamo aspettarci gli elogi che ci vennero prodigati da un sì rispettabile Consesso: ma d'altra parte ci dolse grandemente il vedere sconosciuto forse l'unico pregio della nostra Memoria in quella parte che appunto tratta dell'eliminazione del curaro preso internamente per opera del fegato; eliminazione da cui abbiamo fatto dipendere il fenomeno della straordinaria tolleranza che mostrano gli animali all'ingestione nel ventricolo di questo veleno. Quei concetti, comunque siano, ci appartengono per intero; e, se non hanno altro merito, hanno però indubbiamente quello della novità. Laonde, la sullodata Commissione dicendo, che: « in tutto il contesto di questo scritto invano cercherebbesi alcun che di veramente nuovo » non disse il vero, e ciò a nostro grave sconforto.

E. MORONI.

(a) Sul premio RIBERI. Relazione della Commissione esaminatrice approvata dalla Reale Accademia medico-chirurgica di Torino nella Seduta del 24 novembre 1865. Pag. 21. — Torino; Tip. G. Favale e Comp. 1866.

Perciò solo io spero che Voi, signori, compatirete la soverchia mia arditezza e non vorrete attribuirmi sentimenti o mire ambiziose.

Troppo lungo riuscirebbe il mio dire se dovessi riferirvi tutto ch'è relativo ai tentativi, agli studj ed alle esperienze che servirono direttamente o indirettamente a rischiarare l'argomento ed a dare nn' utile direttiva alle mie fatiche; quindi per non varcare i limiti che mi sono imposto in questa scrittura, vi esporrò le cose più importanti e che riguardano direttamente il quesito proposto, cioè il *passaggio del curaro a traverso il fegato*.

Diverse sono le vie nell'organismo aperte alla eliminazione dei veleni; però le principali, pei veleni liquidi, sono la *renale* e l'*epatica*. Questo fatto già nel 1812 conosciuto da *Arduino* di Pisa ⁽¹⁾ e nel 1644 da *Mercuriale* di Bologna ⁽²⁾, fu successivamente riconfermato da *Mascagni* nel 1770, da *Rasori* nel 1803 e 1810, da *Triberti* pure nel 1810, da *Foderà* di Catania nel 1823, da *Majon* di Genova nel 1824 e contemporaneamente da *Morichini* e *Cantù*. Ma la promulgazione dei principj che da esso emergono e che servono di base alla tossicologia italiana, è principalmente dovuta al sagace ingegno e alla potente parola del prof. *Giacomini*, il quale nel 1834 diede contezza al pubblico del fatto di rinvenirsi molto facilmente i veleni nel sangue della porta, nel fegato e nella cistifellea. — Fra i primi stranieri che riconobbero i pregi di questa maniera estremamente filosofica e fisiologica di considerare il passaggio a traverso l'organismo dei veleni, debbono essere ricordati il *Brodie*, l'*Jäger*, *Campbell* e *Chaussier*. Dappoi perfino *Orfila* si convertì alla scuola italiana e rinnegò pubblicamente innanzi la Corte d'Assise della Senna, nel famoso processo *Aimé*, ove trattavasi

(1) « Opus. de venenis ».

(2) « De venenis et morbis venenorum ».

d'undici avvelenamenti per arsenico, i proprj principj, altamente dichiarando, come leggesi nel *Journal des Débats* del 16 marzo 1850, che i veleni sono assorbiti, portati in circolo ed eliminati per le escrezioni: « Non, esclamava egli, la partie du poison qui tue est celle qui a été absorbée; il importe que les experts s'attachent à découvrir le toxique dans un des organes où il a été absorbé, notamment dans le foie. C'est en général par l'urine que le poison absorbé sort de l'économie animale... » (1).

I reni poi sono per Bernard i veri eliminatori del curaro: egli riconobbe in questo veleno un potente diuretico, in quanto *diuretismo* significa *grande copia di sangue di passaggio pei capillari renali*. Già da tempo Bernard fece osservare che le glandule in attività di secrezione presentano un aspetto tutto particolare, cioè si gonfiano, prendono un colore più vivo, il sangue vi affluisce in più grande quantità e ne esce ancora rosso quasi da sembrare sangue arterioso. I reni sono glandule a secrezione continua, però suscettibili di maggiore attività funzionale: il curaro paralizzandone i nervi vaso-motori induce per aumento nel calibro dei vasi sanguigni una vera iperemia dinamica, quindi separazione più abbondante d'urina. Per mezzo di questa accresciuta funzionalità dei reni Bernard spiega la rapida eliminazione del curaro; condizione che congiunta a quella della lentezza d'assorbimento per parte della mucosa gastrica, ne rendono tollerabili alte dosi per uso interno, pareggiandosi la quantità di veleno che entra in circolo con quella che esce, in modo che difficilmente ve ne rimane abbastanza per interessare gli elementi organici e determinare l'avvelenamento.

Ma, come avremo campo di convincerci studiando l'azione del curaro sui nervi e sulle secrezioni, l'afflusso

(1) Dott. F. Coletti. — Gazzetta Medica Italiana Federativa: 1850.

maggiore di sangue che questo veleno determina realmente nei vasi renali non è che la conseguenza della paralisi generale del sistema nervoso vaso-motore, onde *tutte* le secrezioni *interne* e *esterne* sono considerevolmente aumentate. Se infatti volgiamo lo sguardo su di un cane morente per intossicamento di curaro vediamo, oltre la continua perdita d'urina, copiosa lacrimazione, profluvio salivale, abbondanti emissioni di liquide feci, ecc. Se poi prendiamo in esame gli altri liquidi ed i visceri del cadavere, troviamo contenere il sangue delle vene sopraepatiche molto zucchero — che attesta l'attività funzionale accresciuta dell'organo *glucogenico* del fegato — la cistifellea molta bile chiara e assai fluida — che indica l'aumento d'azione dell'altro organo del fegato o *biliare* — e così di molti altri prodotti organici di secrezione e di escrezione. Ciò vuol dire che il curaro è eliminato tanto pei reni quanto per le glandule lacrimali, salivari, intestinali, come pel fegato ecc.; dacchè tutti questi organi trovandosi per opera medesima del veleno emancipati dal governo *moderatore* dei nervi vaso-motori, ricevono e danno passaggio ad una quantità più grande di sangue, il quale attivandone le funzioni si scarica all'esterno del principio inquinante per tutte indistintamente queste vie nella proporzione relativa alla *capacità vasale* di ciascun organo.

Bernard nell'ipotesi che i reni fossero i principali organi d'eliminazione del curaro, tanto che valessero da soli a scaricare il sangue dall'enormi dosi di questo veleno introdotto per le vie digerenti, venne in pensiero di chiudere la sortita al curaro estirpando gli stessi reni, ed in tal modo obbligarlo a rimanere in circolo ed accumularvisi (¹). Con questo artificio egli ha potuto con un solo grammo di curaro amministrato per lo stomaco, uccidere

(¹) Revue, ecc. 11 février 1865; pag. 183.

un cane di media taglia ed in stato di digestione nello spazio di circa tre ore di tempo. In altra esperienza due decigrammi bastarono, egli dice, per avvelenare un cane nefrotomizzato nel periodo dell'astinenza.

Senza voler attenuare il merito di queste esperienze, d'altronde assai facili ad eseguirsi, osserviamo che nulla assolutamente esse ci hanno rivelato di veramente nuovo, ed io ho già ammesso come via principalissima di eliminazione del curaro i reni ⁽¹⁾, sebbene non sempre sia facile scoprire nelle urine la presenza di questo veleno.

(1) Non deve recare meraviglia l'opinione contraria emessa dal Polli (a), — io pure per qualche tempo nutrij la medesima credenza. Questo illustre chimico esplorò diverse volte l'orina di un tetanico curato dall'egregio cav. *Ambrogio Gherini* colle iniezioni ipodermiche di curaro, ora cimentandola allo stato naturale, ora previamente ridotta coll'evaporazione a piccolo volume, coi noti reattivi, non escluso il solfato manganico, ma non riuscì a scoprirvi la presenza di questo veleno: andò in traccia del curaro nelle urine di cani venuti a morte per questo veleno, ma sempre con risultati negativi; « *la rapidità*, egli dice, colla quale svaniscono gli effetti del curaro, s'accorda col suo non trovarsene nelle urine. Esso sembra venire prontamente modificato e decomposto appena arriva nel torrente del sangue, e non passa nelle urine, come molte altre sostanze velenose di effetto più permanente ». — A me pure ciò accadde quando feci le prime prove cimentando l'orina allo stato naturale col solfato manganico acido. Le materie colloidali dell'orina che contiene una piccola quantità di curaro, mascherano completamente gli effetti dei più sensibili reattivi.... pensai di eliminarle col metodo dialitico di *Graham* (b). Ridotto al:

(a) *Annali di Chimica applicata alla Medicina*. Vol. 34; serie 3.^a pag. 157 e 163.

(b) Questo nuovo metodo di indagine chimica del prof. *Graham*, di segnale dall'autore stesso col nome di *dialisi*, è basato sulla nota legge di *diffusione molecolare dei liquidi* attraverso i diaframmi membranosi. Quando si pone una miscela di una sostanza suscettibile di cristallizzare (*materia cristalloide*) con altre sostanze amorfe estrattive, resinoidi (*materie colloidali*) in un tubo di vetro chiuso perfettamente ad una sua estremità con un pezzo di pergamena (*apparecchio dializzatore*), e si colloca questo tubo in un recipiente che contenga un volume di acqua pura sei volte maggiore di quello della miscela liquida che sta nel tubo di vetro, succede che in capo a 24 ore la materia

Tali difficoltà tengono a cause diverse, che qui giova accennare. Esse sono:

lora il liquido dializzato coll'evaporazione a più piccola proporzioni,

cristalloide passa (si diffonde) quasi totalmente attraverso il diaframma membranoso, scivola da ogni benchè minima quantità delle sostanze colloidali colle quali era chomista (Goma). — Facilmente si comprende come questo processo analitico convenga alle ricerche tossicologiche e medico-legali. Graham ha potuto mediante un semplice apparecchio dializzatore, separare con pieno successo l'acido uramico, l'emetico, la stricnina ed altre sostanze cristallizzabili che erano state appositamente mescolate con latte, sangue ed altri prodotti di origine animale. Liebig se n'è servito per separare l'allossana da un moco proveniente da catarro intestinale. Bacher applicò la dialisi alla preparazione dell'asparagina. Schreiner-Kestner ne trasse buon partito nelle sue ricerche sui pitrati di ferro (*Comptes rendus*, T. LIV. pag. 615). Il dott. A. Costa « allo scopo di ripetere le osservazioni di Graham, e per conoscere se la dialisi può servire utilmente anche a scoprire la presenza dell'acido fosforoso e della morfina nelle materie sospette » institui una lunga serie di diligenti e ben ordinate esperienze, dalle quali dedusse:

• 1.° Che applicandosi la dialisi alle ricerche medico — legali nei casi di sospetto avvelenamento per arsenico bisogna aver l'avvertenza di non lasciare immerso il tubo dializzatore nell'acqua per un tempo maggiore di 24 ore, altrimenti si distruggerebbe gran parte del vantaggio che questo metodo d'analisi ha sugli altri comunemente usati.

• 2.° Che la dialisi può anche essere utilmente applicata alla ricerca del fosforo e della morfina. — *Annali di Chimica applicati alla Medicina*. Vol. 35; serie 3. p. 87-91 e *Gazzetta med. Ital. Lombard.* — Appendice medico-legale.

Il prof. Giovanni Bizio ha dichiarato di grande utilità l'applicazione della dialisi alla ricerca del bromo nelle urine. — *Atti dell'Istituto veneto di scienze, lettere ed arti*. Adunanza del 48 giugno 1863.

Il sig. Oscar Réveil ha recentemente presentato all'Accademia delle scienze di Parigi (*Compt. rendus*, vol. LX.) un lavoro « Sulla dialisi applicata alle ricerche delle sostanze velenose » molto pregevole tendente a dimostrare i grandi vantaggi che offre questo metodo d'indagine. Nel *Cosmos* del 22 maggio 1865, e negli *Annali di Chimica* ecc. fascicolo d'agosto 1865, vi si trovano rapportate le principali conclusioni.

Finalmente la dialisi viene ora introdotta vantaggiosamente anche nelle industrie; — il sig. Alessandro Witalow di Glasgow, inventò un processo di trattamento della salamoja che servi alla conservazione della carne, mediante il quale, questo residuo finora rimasto senza impiego, viene convertito in una specie di osmazoma in tavolette di gusto eccellentissimo e molto nutritivo. A tal fine l'autore prende un certo numero di vesciche, a cui adatta un collo ed un turacciolo di gutta-percha; poscia le riempie di salamoja, precedentemente filtrata, e le sospende entro tini ripieni d'acqua: quest'acqua deve essere rinnovata una o due volte nelle 24 ore. In capo a tre o quattro giorni, quasi tutti i materiali salini (cloruro di sodio e nitro) contenuti nella salamoja passano in soluzione nell'acqua esterna, ed il liquido che rimane

1.° La quantità piccolissima del veleno che passa pei reni;

e cimentatolo col noto reattivo del Polli, ottenni subito la più spiccata e caratteristica colorazione purpureo-violetta.

nelle vesciche non è più che sugo di carne quasi puro, ed in ogni caso sanissimo. Le vesciche agiscono pertanto in questo caso quasi dializzatori, ed il prodotto che le medesime forniscono può essere impiegato senza alcuna ulteriore preparazione, ed essere ridotto allo stato di materia estrattiva, da chiudersi ermeticamente entro scatole e portate in commercio; — ecco un prezioso acquisto per gli ospitali, per la marina e per gli eserciti in campagna. (*Gior. di Far. di Chim. e di scienze affini*; maggio 1865; e *L'igna*; N. 15, 1865).

Dopo ciò non deve recar stupore l'applicazione che io feci del tenodelmi scoperti da Graham alla ricerca del curaro nei liquidi animali sospetti e nelle materie organiche. Come già dissi, io ho potuto recuperare in gran parte il curaro rimasto commisto agli alimenti nello stomaco degli animali messi a morte con intervegni ammentistrizioni di questo veleno, come pure quello sciolto in diversi menstri organici in putrefazione, collocando dette sostanze in un apparecchio dializzatore ed evaporando poscia a secchezza il liquido diffuso. — Senza tale artificio io non avrei potuto condurre fino a questo punto le mie ricerche sperimentali per la scarsa quantità di curaro di cui era in possesso.

Se non che, avendo con ripetuti cimenti fisiologici constatata l'accresciuta efficacia venedica del curaro che aveva subita l'azione dialitica in discorso, tentai per questa via di isolare dal curaro il principio attivo (*curarina*). Soltanto un grammo di curaro in 30 grammi di acqua distillata, il versai nel tubo dializzatore: poscia nel vaso per la diffusione 100 grammi di acqua distillata e vi immeresi per due centimetri circa la parte inferiore del dializzatore chiusa con carta pecora. Trascorse 12 ore di azione dialitica: tentai il liquido esterno col solfato manganico e ne ottenni marcatissima reazione; il medesimo saggio però praticato sul liquido contenuto nel dializzatore in rese avvertito che non tutto il curaro era passato a traverso il diaframma, per cui l'assoggettai ad una seconda dialisi. — Raccolti i due liquidi diffusi li feci evaporare a secchezza. Il residuo residuo dai fondi della cassula diede in peso gr. 0,18 e presentavasi con tutti i caratteri fisio-chimici della curarina preparata da Pelletier e Petroz, tranne che era solubilissima nell'alcool. Due milligrammi bastarono, inseriti ipodermicamente, ad uccidere un cagnolino: un solo milligrammo sciolto in un grammo di acqua distillata ed iniettato nella groppa di un cane di media grandezza, produsse la morte dell'animale in pochi secondi.

Da questi pochi esperimenti si può dedurre:

1.° Che la dialisi costituisce un ottimo processo analitico per la ricerca del curaro;

2.° La dialisi serve egualmente a separare dal curaro il suo principio attivo;

3.° La curarina, così ottenuta, possiede tutte le proprietà fisiologiche del curaro, ma in grado circa dieci volte maggiore.

2.° La quantità grandissima di orina colla quale viene a trovarsi commisto;

3.° Scelta opportuna del tempo in cui deve essere raccolta l'orina;

4.° Metodo analitico per rintracciare il veleno.

La quantità del curaro che viene eliminata pei reni non può essere infatti che eccessivamente piccola; basta considerare:

a) che 15 milligrammi è la dose mortale pei cani;

b) che 1 centigrammo inoculato direttamente nel sangue basta a produrre la morte;

c) che difficilmente la quantità di veleno in circolo in un dato tempo è maggiore di quella indicata, sia nei casi sperimentali che terapeutici;

d) che questa piccolissima dose di curaro deve sciogliersi in tutta la massa del sangue e dividersi in tante parti quante sono le provincie e le sezioni dell'albero circolatorio.

Supponiamo dunque che arrivi nel tronco aortico un centigrammo di curaro: 50 milligr. prenderanno la via dell'aorta anteriore, gli altri 50 anderanno per l'aorta posteriore; tutto il sangue avvelenato giungendo a contatto cogli elementi nerveo-motori vi recherà la morte (paralisi), — per il quale fatto ampliandosi assai il lume dei vasi delle glandule secernenti, l'afflusso del sangue aumenterà di molto e conseguentemente più rapida sarà l'eliminazione del veleno. Ma l'arteria emulgente può ricevere soltanto una piccola parte del sangue dell'aorta posteriore, e per quanto sia rapida la circolazione necessiteranno alcuni minuti almeno, prima che questo fluido abbia potuto mescolarsi con quello proveniente dal treno anteriore, passare pei polmoni, ritornare al cuore e tragittare tutto quanto, un po' per volta, pei reni onde scaricarvisi dei principj eterogenei. Oltredichè il sangue percorrendo il suo lungo circuito e passando a traverso di altri or-

gani depurativi, quando giunge per la seconda volta ai reni pochissimo veleno vi potrà recare, — rimanendo di questa maniera senipre più ridotta la quantità di curaro che esce coll'orina. La quale piccola quantità di veleno giungendo in vescica vi può trovare molta orina, e diluendosi in essa, rendere ancora più difficile il suo rintracciamento. Laonde volendo cimentare chimicamente questo prodotto di escrezione conviene, prima di dar mano all'esperimento, avere l'avvertenza di votare la vescica orinaria del paziente (¹), oppure praticare la fistola degli ureteri per raccogliere all'esterno l'umore escreto tosto che l'animale comincia dare i primi segnali d'avvelenamento. Io ho trovato che l'orina è più carica di curaro nel primo stadio del veneficio che più tardi; negli ultimi momenti di vita le gocce d'orina che sortono dalle fistole degli ureteri non contengono più veleno.

Infine per scoprire il curaro nelle urine è necessario prima separarlo dal muco e dalle materie estrattive; ciò che io ottenni perfettamente e con molta facilità coll'azione dell'*osmosi* o dialisi. I migliori reattivi poi sono: il solfato manganico, proposto dal *Polli*, e l'ioduro doppio di mercurio e di potassa; quest'ultimo in date circostanze è il più sensibile. Infatti più di una volta mi è accaduto di cimentare col solfato manganico dei liquidi organici sospetti, come pure il liquido diffuso dell'orina di animali morti per avvelenamento curarico, e di ottenere nessuna reazione o tutt'al più una leggerissima ed anche dubbia colorazione; mentre lasciando cadere alcune gocce dei medesimi liquidi in un bicchierino di acqua distillata in

(¹) Nel cane ciò si ottiene assai facilmente introducendo un dito nel retto e comprimendo dolcemente la vescica. Molte volte, se il paziente è timido e pauroso, nel tempo che viene collocato sul tavolo delle vivi sezioni emette involontariamente l'orina. — Quando poi occorresse si vota la vescica colla tenta.

cui vi era stata previamente sciolta qualche goccia del reattivo mercurico-potassico ⁽¹⁾, si vedevano all'istante formarsi delle nuvolette nella miscela e depositarsi al fondo del recipiente una materia fiocconosa bianco-perlacea, che indicava chiaramente la presenza del curaro ⁽²⁾.

L'altra precipua via aperta all'eliminazione del curaro è quella dell'*emuntorio* epatico, come io, ebbi per primo a dimostrare ⁽³⁾.

Ciò che allora avvanzai per semplice induzione, basandomi più che altro sul ragionamento e sui dati dell'analogia, presentemente io posso affermare sulla fede dei più luminosi fatti sperimentali.

A chiarire innanzi tutto questa verità era di mestieri accertarsi se nella bile degli animali tratti a morte per veneficio curarico esistesse almeno qualche traccia del tossico propinato —

Esperienza 1. — Raccolsi la bile cistica di un cane

(1) Avverto che l'iodi-iodargirato potassico deve essere adoperato molto diluito: — in una soluzione acquosa di curaro in cui si lasciasse cadere qualche goccia di questo reattivo allo stato puro (di *concentrazione*) nessun indizio darebbe di reazione.

(2) Agitando con una bacchetta di vetro il liquido prende un aspetto lattiginoso ed una tinta cerulea: col riposo si forma il deposito come prima, ma assai lentamente. Dopo 24 ore il precipitato conserva ancora il suo colore primitivo: esaminato al microscopio ad un ingrandimento di 320 diametri constatai che esso è composto di sottili granellazioni semi-trasparenti, con qualche traccia di cristallizzazione.

(3) Fra le svariate attribuzioni fisiologiche devolute alla bile dai diversi autori non manca chi nella medesima riconosce meramente un liquido *escrementizio*... « È innegabile che la bile costituisce uno dei mezzi principali e più larghi, onde spurgare il sangue da principj incongrui per quantità o per qualità. Così escano colla bile i principj ferruginosi iniettati nelle vene degli animali (*Papf*); il manganese ed il rame si riscontrano frequentemente nella bile ove si usano dall'uomo le stoviglie di rame naturalmente commiste a un po' di manganese (Albini). » *Lussana*.

morto da pochi minuti per inoculazione ipodermica di 15 milligrammi di curaro. Essa era piuttosto densa e di color carico: alcune gocce cimentate allo stato naturale col reattivo del *Polli* diedero nessuna reazione: lasciai cadere qualche altra goccia di bile in un bicchierino di soluzione aquosa di ioduro mercurico-potassico, ed ebbi ancora un risultato negativo. L'egregio mio collega sig. *Vietti*, da me pregato, sottopose la restante bile a diversi trattamenti; ma anch'egli dal saggio operato, sia col solfato manganico acido sia coi noti reattivi del *Pellican*, ottenne nessun responso.

Però non mi disanimai per questo, nè mi ristetti dal continuare in altra maniera. Riflettendo alla lentezza colla quale si opera la secrezione della bile, potevasi con ragione dubitare che il curaro inoculato ipodermicamente, per la rapidità de' suoi effetti, non avesse potuto raggiungere in tempo l'organo biliare del fegato per passare nella bile cistica. Cercai nelle seguenti esperienze la soluzione di questo quesito.

Esperienza 2. — Inoculo sotto la pelle di un robusto cane *pointer* un centigrammo di curaro secco. Dopo mezz'ora offre leggieri sintomi d'avvelenamento; in capo ad un'ora era quasi dileguato il veneficio. In quel momento ripeto l'inoculazione ipodermica di curaro, portandone la dose a 15 milligr. — Passati appena 15 m. si rinnovano i fenomeni d'avvelenamento e l'animale, dopo avere lottato un'ora e più colla morte, finisce per soccombere. Mezz'ora più tardi cavai la bile dalla cistifellea; essa era più fluida dell'ordinario e di colore verdognolo chiaro. Rivolsi nuovamente preghiera al chimico *Vietti* perchè ne intraprendesse l'analisi e ne ricercasse il veleno. Il risultato questa volta fu affermativo; — scrivevami l'amico *Vietti*: « . . . divisi in due parti la bile che mi consegnaste; una l'assoggettai ai trattamenti diversi suggeriti dalla scienza, e l'altra all'immediata decolorazione con solo carbone

animale: tanto l'una che l'altra cimentate col reattivo Polli risposero con bellissima colorazione purpureo-violetto. » (1)

(1) Mentre stava attendendo alla compilazione di questa parte del mio lavoro sortiva negli *Annali di Chimica* la citata « Lettera del prof. Gio. Giorgini al prof. F. Lussana, sul passaggio del curaro nella bile degli animali con esso avvelenati ». L'illustre Lussana studiando il curaro sotto diversi punti di vista, diedesi egli pure a ricercare quale poteva essere la cagione della innocuità relativa del veleno americano per uso interno, e ciò precisamente quando io e Dell'Acqua rendevamo di pubblica ragione le nostre ricerche su questo veleno. Piaquero — per nostra fortuna — all'insigne fisiologo di Parma li ragionamenti e le illazioni alle quali eravamo addivenuti sull'importantissimo argomento in discorso; onde scrisse nella sua *Terza lettera al dottor Verga*: « Poiché ebbi meditate le assennatissime considerazioni dei due prelodati colleghi (*Moroni e Dell'Acqua*) intorno alle vie anatomico-fisiologiche di eliminazione del curaro per mezzo dell'emuntorio epatico, sorgeva nell'animo mio vie più vivo il desiderio di sottoporle ad una serie controprova di sperienze apposite, rassegnando direttamente il veleno per iniezione nell'officina del fegato ed investigandone la presenza nella secrezione biliare. » — Una lunga serie infatti di ingegnose esperienze egli istituiva sui cani e sugli uccelli; esperienze che ebbero per risultato la plenaria dimostrazione chimica delle nostre già conosciute teoriche. Onde provare il passaggio del curaro nella bile e quindi la sua eliminazione per l'officina epatica, Lussana iniettò nello stomaco di un cane una dose mortale di questo veleno; morto il quale, ne levò la bile, « che venne rassegnata al sig. dottor Giorgini, professore di chimica farmaceutica e tossicologia, con preghiera di voler intraprendere l'analisi e la ricerca della curarina. » — I risultati di questa analisi furono di argomento per la sullodata lettera del *Giorgini* al *Lussana*, della quale amo qui riportarne, a titolo di documento, il brano più importante.

« Ricercai a dirittura su piccola porzione del liquido tal quale mi veniva consegnato, la presenza del curaro mercè del reattivo proposto dal prof. Polli nei suoi pregevoli *Annali* (Vol. XXXIV, serie 3.ª pag. 12), ossia facendo uso del solfato manganico. Sebbene il coloramento che ne conseguì fosse tale da

Esperienza 3.^a — Metto a morte un grosso cane bastardo nell'istesso modo, cioè facendolo soggiacere lungo

rendermi quasi certo della presenza del sospettato veleno, tuttavia pensai che i principj costitutivi della bile potevano in parte mascherare gli effetti del reattivo; onde mi feci subito ad alienarli, od almeno a ridurre il liquido in tale stato da poter manifestare in tutta la sua intensità la bella tinta purpureo-violetta che mi riprometteva dall'uso del reattivo. Ottenni di leggieri un tale scopo col seguente semplicissimo processo, il quale trovava il suo appoggio, tanto nei principj della scienza, pei quali è nota l'insolubilità di certi componenti (normali o accidentali) della bile nell'alcool concentrato, e solubilità per l'inversa del curaro in questo stesso menstuo, non che nell'acqua, quanto in certe esperienze da me antecedentemente eseguite dalle quali risultava che la materia colorante della bile è molto modificata dal carbone animale, il quale d'altro lato per nulla distrugge la *curarina*, principio del quale ripete il solfato manganico il modo suo d'agire sul curaro.

Mi bastò quindi cimentare il restante del liquido organico esibito all'analisi, antecedentemente ridotto a stretta consistenza col calore, con forte alcool, filtrare, far bollire lo sciolto alcoolico col carbone animale, rifiltrare, evaporare ancora a mite temperatura il risultante liquido fino a densità estrattiva, ed infine riprendere l'estratto con poca acqua distillata.

L'acquosa soluzione, quasi affatto scolorata, fu assaggiata allora col reattivo manganico, e la tinta purpureo-violetta non tardò ad appalesarsi in tutta la sua intensità e bellezza. Arroge a ciò che lo stesso sciolto acquoso non mancava di rispondere all'appello eziandio degli altri reagenti (sebbene non esclusivi del curaro) proposti dal Pellican e verificati dal Poll, ossia del biossido di manganese, sovrassido di piombo, bicromato potassico, clorato potassico e cianuro ferreo-potassico, associati all'acido solforico.

Risulta adunque, in base degli esposti fatti ed osservazioni, ad dimostrato senz'ombra di dubbio che *curaro* trovavasi nel liquido organico che la S. V. ch. m' invitava d'esaminare, come del pari resta confermata (né d'altronde se ne doveva dubitare) la squisitezza, e però anche la loro attendibilità nell'analisi, de' mezzi raccomandati dal sullodato Professore milanese per mettere a nudo la presenza della quantità eziandio piccolissima del veleno americano nelle ricerche analitiche. »

tempo all'influenza venefica del curaro prima di morire. Mezz'ora dopo che l'animale era estinto, raccolsi la sua bile cistica, la allungai in 100 grammi di acqua distillata e la sottoposi all'azione della dialisi per 24 ore di seguito. In capo a questo tempo evaporai alquanto il liquido di diffusione ed istituitone il saggio tanto col solfato manganico quanto coll'ioduro mercurico-potassico, ottenni, sì nell'uno che nell'altro caso, una reazione abbastanza forte e caratteristica.

I risultati di queste esperienze provano *chimicamente* in modo irrefragabile l'eliminazione del curaro per la secrezione biliare; nel medesimo tempo che discoprono all'esperimentatore un'avvertenza assolutamente necessaria di aversi in queste ricerche, cioè *di dar tempo* alle forze eliminatrici dell'organo epatico di espellere colla bile il veleno portatovi dal sangue.

Ciò ottenuto era necessario di aggiungere la prova *fisiologica*; — per questo procedetti nel modo seguente:

Esperienza 4. — Coll'indicato metodo dialitico di *Graham* separai dalla bile cistica di un cane morto per avvelenamento curarico il veleno che presumibilmente poteva contenere. Constatata la presenza del curaro nel liquido diffuso di questa bile, lo feci evaporare lentamente fino a rimanere poche gocce di liquido; le quali assorbite con una sottilissima siringa di cristallo, le iniettai nel retto di una rana. — Trascorsi pochi minuti l'animaletto comincia dar segni di risentire gli effetti venefici del curaro, e l'avvelenamento giunse fino al periodo di paralisi dell'estremità. Ma poi presentossi un notevole miglioramento, e dopo due ore la rana era ritornata in perfetto stato di salute.

Questo esperimento fu ripetuto diverse volte, e sempre col medesimo risultato; — avvelenamento, grave se vuoi, spiegato, caratteristico, ma non la morte!

Epperò si fatto fenomeno rigorosamente interpretato,

nulla ha, a mio credere, di straordinario. Io mi riporto a quanto ho detto sulle numerose vie d'eliminazione che stanno aperte nell'economia animale pei veleni, ed è già molto assai se per la bile è passato e si è potuto raccogliere tanto curaro da bastare a produrre grave avvelenamento nella rana che lo ricevette pel retto.

Ma la grande importanza ch'io attribuisco al fegato come viscere *arrestatore* del curaro è nell'avvelenamento per le vie digerenti, in cui enormi dosi di curaro sono per opera epatica rese inoffensive. — Non era illogico supporre che la bile, in simili casi, contenesse grande copia di veleno, in tale quantità, cioè, *da potere di nuovo avvelenare per via ipodermica*, non solamente l'animale che l'aveva digerito, *ma molti altri ancora* (!) Però le mie previsioni non si avveravano, lo confesso, che in parte, come emerge dai seguenti fatti sperimentali.

Esperienza 5.^a Un piccolo cane, a digiuno da circa 20 ore, riceve nel ventricolo per la sonda esofagea, due grammi di curaro sciolto in cento grammi di acqua comune, e subisce la legatura dell'esofago. Dopo 40 minuti si manifesta l'avvelenamento; un quarto d'ora più tardi muore.

Un altro cane più robusto ed egualmente a digiuno da

(!) Il chiarissimo prof. Giovanni Polli nel dare nel fascicolo di marzo 1864 de' suoi *Annali di Chimica* un onorifico cenno del primo nostra lavoro sul curaro, ci esortava ad esaurire lo studio di questo importante argomento colle seguenti parole: « raccomandiamo loro di esaurire l'interessante questione della grande tollerabilità del veleno ingesto nel ventricolo a confronto della sua amministrazione per altre vie, verificando se nella bile trovasi il curaro in tale stato o in tale quantità da poter di nuovo avvelenare per via endermica il medesimo animale che l'ha digerito. Questo risultato ove riuscisse affermativo, porterebbe tal luce in molte questioni tossicologiche e terapeutiche che meriterebbe da sé solo la consacrazione di una serie di sperienze. »

circa 20 ore, prende per la via gastrica un solo grammo di curaro sciolto in 20 grammi d'acqua. Alle ore 10 (un'ora dopo la presa del veleno) ripetesi la medesima dose di curaro. Una terza dose gli viene amministrata alla ore 11. $\frac{1}{4}$. A mezzo giorno l'animale è preso da grave veneficio; alle due pom. è ancora vivo e viene sacrificato colla puntura nella midolla allungata.

La bile, sì dell'uno che dell'altro cane, venne trattata colla dialisi; — i liquidi diffusi furono saggiati da Vietti e da me coi soliti reattivi; la presenza in essi del curaro fu resa manifesta dalle caratteristiche reazioni, più sensibili però nel liquido diffuso della bile appartenente al secondo cane, *il quale rimase molto tempo sotto l'azione del veleno.*

Come reattivi fisiologici scelsi ancora le rane. — Due di questi rettili, egualmente robusti, sono sottoposti all'iniezione ipodermica di due gocce dei liquidi dializzati.

Rana a. = Prende il liquido diffuso della bile del primo cane alle ore 9, 10.	Rana b. = Prende quello della bile del secondo cane alle ore 9, 15.
---	---

Alle ore 10 si porta bepisimo.	Nessun effetto.
--------------------------------	-----------------

Concentro notevolmente i liquidi per evaporazioni e ripeto l'inoculazione:

Nessun fenomeno tossico. Dopo due ore la rana è posta in libertà.	Dopo 10' leggier torpore: ma poi si risveglia e campa in perfetta salute.
---	---

Spingo l'evaporazione dei liquidi fino a rimanerne poche gocce; le quali inietto nell'ano a due altri vivacissimi ranocchi.

Il surrogato della rana a. L'altro in sostituzione alla

rimane affatto immune dai pericoli del sofferto tentativo. rana *b* viene preso da grave avvelenamento curarico 8' dopo praticata l'iniezione. Poco a poco diminuiscono d'intensità i fenomeni della paralisi nerveo-motrice, e due ore più tardi si ristabilisce completamente in salute.

Anche questa esperienza non volli tralasciare di ripetere una seconda volta, — ed una seconda volta ottenni gli stessi responsi.

Non avvi dunque luogo a fare il più lontano riscontro tra la quantità di curaro che viene esibita all'organismo e quella che sorte per eliminazione epatica. Tanto i migliori *mezzi analitici*, che fin'ora la chimica possiede, quanto i *fisiologici reattivi* più delicati, non poterono scoprire la presenza di un attomo in più di veleno nella bile dei cani morti per amministrazione interna di 200 ed anche 250 centig. di curaro, in confronto di quella tolta dai cani messi a morte per inoculazione ipodermica di soli 15 milligrammi di questo veleno!

Perchè e di qual maniera abbia luogo sì strano fenomeno lo sapremo dal complesso degli altri fenomeni che noi andiamo man mano esponendo onde provare che il fegato è l'organo distruggitore, *la vera tomba* del curaro.

Il curaro introdotto nella circolazione generale direttamente per iniezione nelle vene (giugulari, ecc.), per via endermica, ipodermica, delle sierose, ecc., è, in parte, portato al fegato per l'arteria epatica col sangue destinato alla nutrizione del viscere ed a contribuire alla secrezione biliare ⁽¹⁾; — e su di ciò non può cadere alcun dubbio.

(1) La bile è un liquido che offre nello stesso tempo i caratteri delle *secrezioni* e quelli delle *escrezioni*: vuolsi ritenere come un prodotto di secrezione per la presenza del glico-colato e del tauro-

Il curaro che è introdotto nelle vie digerenti è, come gli altri veleni, assorbito dalle vene mesenteriche e dalla vena porta (1); non può quindi giungere al comune sistema circolatorio che attraversando il fegato, ed al fegato non può arrivare che per la porta medesima; — ed anche questo è un fatto messo fuori di contestazione dall'osservazione e dalle esperienze.

colato di soda, che non preesistono nel sangue e che utilizzati dall'organismo, non ne vengono rigettati al di fuori; d'altra parte essa appartiene alle escrezioni per la depurazione del sangue dalla colesterina, che è un principio escrementizio. — Tale almeno è l'opinione dei medici americani ed in special modo del prof. Flint di New-York emessa nell'importante sua Memoria « *Experimental Researches into a new excretory function of the liver, consisting in the removal of cholesteroline from the blood, and its discharge from the body in the form of stercorine* » (*The American Journal of the medical sciences*, — Ottobre, 1862). Però non pochi fisiologi alzarono contro l'autorevole loro voce, ed il nostro Lussana scrisse:

« Io inclino a credere che anche la segregazione dei tauro-glicocolati di soda costituisca altrettanti prodotti di *escrezione* ossia di *depurazione* del sangue, — con questa caratteristica differenza però della colesterina che essa preesiste nel sangue e deriva dal *detrito nervoso*, mentre gli altri sali sunnominati formansi nel fegato per lo sfacimento della fibrina del sangue, la quale rappresenterebbe il *detrito muscolare*. Anche i glico-tauro-colati vengono espulsi per le vie intestinali dall'economia, ma, al pari della colesterina, subiscono delle modificazioni attraversando il tubo digestivo, e convertendosi in acido colattico, colico, glicocolico, taurina, dialisina, ammoniaca. Il sangue poi che torna dal fegato, *non contiene più della fibrina o appena tracce*, — pel motivo che ne viene segregata sotto forma di *glico-tauro-colati* (prodotto del detrito muscolare), come la colesterina (prodotto del detrito nervoso) trovasi in assai minor copia nel sangue sovrappatico. » — *Annali Universali di Medicina*, — maggio, 1865; p. 398-399. —

(1) Per quanto insistentemente ricercassi sulla linfa e sul chilo di animali diversi venuti a morte per avvelenamento curarico interno e diretto, non mi fu dato mai, né colla analisi chimica né colla dialisi, di scoprirvi la più piccola traccia di questo veleno.

L'americano composto, che dal sistema arterioso va a scaricarsi nel fegato per essere eliminato colla bile, può già avere percorso il suo *campo d'azione*; al contrario quello che vi giunge per il sistema della vena porta, proviene *direttamente* dall'esterno (superficie mucosa dello stomaco e intestinale) ed è ancora *in cammino verso il campo d'azione*, cioè non ha per anco raggiunto il sistema arterioso, onde non fu, fino a quel momento, avvertito nell'organismo. Per arrivarvi debbe necessariamente seguire il corso del sangue, quindi percorrere tutta la rete capillare epatica della porta, passare nelle vene sopra-epatiche e da queste nella cava inferiore, portarsi al cuore destro per andare ai polmoni e traversare un altro sistema di vasi capillari prima di ritornare al cuore, e per il ventricolo sinistro spingersi finalmente nell'albero arterioso, oltre la cui estremità periferica trovansi gli elementi istologici soggetti alla sua influenza. — Ma invece queste onde di veleno sono dall'organo biliare arrestate nel fegato; non vi sfugge neanche la più piccola particella; non un atomo di questo tossico riesce guadagnare i vasi epatici efferenti — ed eccone la prova:

Esperienza 6. — Un cane bolognese di media taglia riceve nel ventricolo per iniezione esofagea due grammi di curaro sciolto in 200 grammi di acqua comune: — l'esofago è legato. Un'ora dopo insorgono violenti sintomi d'avvelenamento: trascorsi altri 10' l'animale è in fin di vita; allora gli apro rapidamente il ventre e, per una puntura praticata ad una vena sopra epatica, raccolgo un bicchierino *a* di sangue; per altra piccola incisione fatta al tronco della vena-porta, ricevo un secondo bicchierino *b* di sangue. Defibrinato l'uno e l'altro sangue, lavo in 100 grammi d'acqua la fibrina ed in ciascuna lavatura sciolgo il rispettivo plasma. Filtrate, le pongo, separatamente, in un apparecchio dializzatore; — l'acqua esterna corrisponde a 500 grammi in peso. — Dopo 24 ore d'a-

zione dialitica saggio i liquidi di diffusione col solfato manganico: quello ottenuto col sangue del bicchierino *a* non dà alcuna reazione; l'altro ricavatosi dal sangue del bicchierino *b* offre una colorazione rossiccia appena apprezzabile. Li faccio evaporare fino a rimanere 5 grammi di liquido: il primo cimentato col reattivo *Polli* e coll'ioduro doppio di mercurio e di potassa, non rivela traccia alcuna di curaro — onde tralascio di proseguirne la ricerca: il secondo, tanto coll'uno che coll'altro reattivo, marca colle più caratteristiche e spiccate reazioni la presenza del veleno. — Riduco a poche gocce e con lento calore il rimanente liquido, e lo faccio ingollare ad un piccolo ranocchio: dopo 10' si presenta abbattuto, comatoso, pigro ne' movimenti; si lascia rovesciare sul dorso senza opporre resistenza; punzecchiate le zampe, le ritira lentamente e quasi non si difende, nè cerca fuggire. Dopo due ore la rana comincia a riaversi: sta meglio, ma non è del tutto ristabilita. All'indomani la trovo morta.

Arrogi che l'analisi dialitica eseguita sul sangue dei vasi venosi afferenti ed efferenti del fegato degli altri animali uccisi coll'amministrazione interna di forti dosi di curaro, diede costantemente analoghi risultati; il rinvenimento cioè del veleno nel sangue della porta e nessuna traccia di esso in quello delle vene sopra-epatiche.

Dunque, — se il curaro caricato al fegato per assorbimento venoso gastro-enterico non passa nelle vene sopra-epatiche, — se per la bile non n'è escreto che una quantità insignificante, perfettamente uguale a quella che vi passa nell'avvelenamento ipodermico, esso probabilmente vi subisce cambiamenti tali da non essere più riconoscibile all'azione dei reagenti chimici e fisiologici. Vediamo:

Anzi tutto a questo ragionamento, in sè stesso semplicissimo quanto logico, si potrebbe muovere un'obiezione; ed è l'apparente contraddizione rivelata dal fatto di rinvenirsi nella bile una parte, sebbene piccolissima,

di curaro allo stato normale ed integro di ogni sua chimica e fisiologica proprietà. Infatti se il fegato ha la facoltà di decomporre o in qualche modo distruggere il curaro portatovi dalla vena porta, come mai può lasciarsene sfuggire una parte incolume per essere escretto colla bile? La contraddizione sembra evidente; dappoichè ragionevolmente non si può ammettere un limite qualsiasi alle trasformazioni organiche, nè alle metamorfosi delle materie assimilabili, nè alle forze depurative della vivente economia animale.

Ma questa apparente contraddizione nasce dalla non conoscenza di un altro fatto importantissimo; il quale dimostra che il curaro della vena-porta viene realmente a distruggersi nel fegato, e vi si decompone in totalità; mentre il curaro che, nullameno, discopresi nella bile dei cadaveri morti per avvelenamento interno, proviene esclusivamente dal sangue della circolazione generale e vi è portato dalla sola arteria epatica.

Prima di cercare la spiegazione di questo fenomeno, permettete, o Signori, che vi offra le prove del fatto.

Esperienza 7. — Aperto l'addome ad un robusto cane — che trovai da 18 ore a digiuno perfetto — egualmente come si pratica per l'istituzione della fistola biliare, e spostate dolcemente alcune anse intestinali, andai in traccia dell'arteria epatica (ramo della *celiaca*): rinvenuta al suo passaggio da sinistra a destra sotto la cava, l'accompagai colle dita fino alla scissura posteriore del fegato, ove, isolata dalla vena-porta e da alcuni filamenti nervosi, l'allacciai con largo nastro abbastanza strettamente per impedire il passaggio del sangue. Ciò fatto, riposti nel cavo addominale i visceri spostati, riunite le labbra della ferita con frequenti punti intercisi ed applicato un conveniente apparecchio di medicazione, feci collocare il paziente sul lato destro, ed in brevissimo tempo gli si praticava l'esofagotomia e l'iniezione nello stomaco di una

soluzione predisposta di grammi due di curaro in 100 grammi d'acqua comune. Legato l'esofago sotto e sopra la ferita e cucita la pelle, feci sciogliere le pastoie all'animale e rimettere in libertà. — Esso s'accovacciò subito in un angolo del laboratorio; ebbe alcune scariche alvine, orinò, provò qualche urto di vomito, poi s'acquetò perfettamente e divenne sonnacchioso.

Tre quarti d'ora dopo si palesarono i primi sintomi d'avvelenamento, che facendosi sempre più grave e violento trasse l'animale a morte mezz'ora più tardi.

Dopo un'ora apersi il ventre del cadavere; — cavata la bile dalla cistifellea, l'assoggettai al solito trattamento dialitico. Cimentato il liquido di diffusione coi reattivi solfato manganico e mercurico-potassico *non diede nemmeno la più piccola traccia di curaro.*

Se dunque colla legatura dell'arteria-epatica si impedisce la eliminazione del curaro per la bile, è evidente che questo veleno vi è scaricato dall'arteria medesima e non dalla vena-porta.

Si potrebbe ancora obiettare che il curaro ingesto nel ventricolo essendo assorbito esclusivamente dalle radici intestinali della porta, onde aprirsi l'accesso al sistema arterioso e versarsi nella bile per l'arteria epatica, deve avere prima necessariamente percorso il campo generale venoso: — ciocchè sarebbe ancora in contraddizione col fatto, messo dalle nostre sperimentali ricerche nella massima evidenza, del nessun passaggio del veleno caricato al fegato dalla vena-porta, nel sangue dei vasi efferenti.

Ma anche questo appunto cade da sè davanti il semplicissimo argomento anatomico riguardante le varie comunicazioni esistenti nella circolazione addominale fra il sistema della vena-porta e quello della cava inferiore. Infatti nel cavallo, nel cane ed in molti altri animali veloci alla corsa, si osservano diverse vie collaterali per cui una parte del sangue della digestione si versa *direttamente*, senza cioè

attraversare le cellule epatiche, nella grande circolazione. Le principali di queste vie sono:

1.^o Alcuni rami che si dipartono dalla vena-porta — mentre s'immette nel fegato — per dirigersi verso il tronco della vena-cava, le cui pareti attraversano in numero ragguardevole (1).

2.^o Vari rami della porta che entro il tessuto epatico si anastomizzano a pieno canale colle vene-epatiche (2).

3.^o Uno o due vasi della porta che fra le due lamine del legamento del lobo destro del fegato percorrono lo spazio esistente tra questo viscere e la vena asternale destra, entro la quale versano direttamente il proprio sangue.

4.^o Le ramificazioni anteriori delle vene gastriche che si immettono a largo canale nelle posteriori della vena esofagea.

Laonde il nostro concetto anzichè riuscire falsato per la luce recatavi dalle anatomiche conoscenze, acquista nerbo e chiarezza. È quindi consentaneo alla ragione ed ai fatti il negare il passaggio del curaro dalla vena-porta ai vasi efferenti epatici; dappoichè l'avvelenamento, che nonostante conseguita all'ingestione nel ventricolo di una forte dose di esso, è dovuto al passaggio diretto di una parte del sangue inquinato dalla porta al sistema venoso generale per le testè enumerate anastomosi, e non già per i vasi sopra-epatici. Una volta poi entrato il veleno nel grande circolo venoso, si comporta istessamente come nei casi ordinarij di veneficio diretto; passa, cioè, nel sistema ar-

(1) Esaminando la superficie interna della vena-cava inferiore si vedono in corrispondenza al fegato, molti orifizii o forellini di vario diametro; essi non sono altro che le bocceucce di termine di questi canali che mettono in comunicazione diretta la porta colla cava. — *Cotin* ha equivocato sostenendo una opinione contraria.

(2) Queste anastomosi però non sono ammesse da tutti gli anatomici. *Virchow* ne ammette delle simiglianti nella milza.

terioso, esercita la sua influenza sugli elementi organici ed è espulso dall'organismo per le solite vie d'eliminazione, specialmente per l'epatica e la renale.

Ma nei sopradetti animali la circolazione laterale epatica si compie entro un'area di vasi alquanto ristretta, per cui non può dar passaggio che ad una parte ben piccola di sangue enterico. Interessa moltissimo di ben conoscere e di ben constatare questo fatto, il quale da sé solo può bastare a dare la ragione della grandissima tolleranza che offre il cane all'azione del curaro per uso interno (¹).

Abbiamo sperimentalmente dimostrato che per uccidere per la via del ventricolo un cane di mediocre grandezza occorrono non meno di 200 centigrammi di questo veleno, mentre 15 milligrammi bastano quando sono iniettati direttamente nel sangue; il che equivale a dire: che per far passare nel campo d'azione a traverso le vie digerenti un equivalente di curaro, *fisiologicamente tossico*, bisogna darne tanto che è necessario perchè il sangue che passa nella circolazione epatica laterale vi trasporti, entro un dato tempo, 10-15 milligrammi di veleno: onde, abbiamo detto altra volta, *la dose per l'avvelenamento esterno sta a quella per l'avvelenamento interno come 1 sta a 133 circa*.

Ben diversamente si comportano all'azione del curaro preso internamente gli animali di un ordine meno elevato. Nel procedere alla *dosatura* di questo veleno sui vertebrati delle altre tre classi (pesci, rettili e uccelli) ho trovato, come Voi ben sapete, che la medesima quantità

(¹) Volendo partire da questo dato anatomico per stabilire la dose di curaro necessario a produrre per la via del ventricolo un dato effetto sull'uomo, avremmo motivo a credere la sua *recettività relativa* ancora più grande di quella del cane e di qualunque altro animale, assai scarse ed esili essendo nell'uomo le anastomosi fra la porta e la cava.

bastevole per la via ipodermica a dare la morte ad uno di questi esseri, quasi sempre lo è anche per la via del retto e del ventricolo.

Seguendo la teoria di *Bernard* noi avremmo dovuto ricercare la ragione di questo fenomeno nel grado diverso di refrattarietà della mucosa intestinale all'assorbimento del curaro nelle quattro classi degli animali vertebrati; refrattarietà che dovrebbe essere minore in quelli appartenenti alle prime tre classi. È questo un ragionamento, che per noi, non ha senso nè anatomico nè fisiologico: noi non arriveremo mai a comprendere come un elemento istologico perfettamente conosciuto e medesimamente costituito sotto ogni aspetto in tutta l'animalità, possa presentare sì strane differenze negli attributi vitali tra l'uno e l'altro animale della medesima classe, per cui un veleno in identiche circostanze talvolta arrechi la morte e tal'altra riesca inoffensivo....

Per me al contrario trova tale fatto la sua naturale spiegazione nelle grandi differenze angiologiche che si riscontrano tra l'uno e l'altro ordine zoologico. Già negli uccelli esiste una circolazione laterale epatica incomparabilmente più cospicua che non sia quella dei mammiferi: nei rettili e nei pesci poi si può dire che vi sono due vene-porte, — il sistema della *vena-porta epatica*, comune a tutti i vertebrati, ed il sistema della *vena-porta renale* loro esclusivo, conosciuto col nome di *sistema di Jacobson*. Per mezzo di questi grandi e numerosi canali di comunicazione il sangue enterico entra direttamente in grande copia nel torrente della circolazione venosa generale trasportandovi liberamente, coi materiali della riparazione organica, le sostanze eterogenee state assorbite che devono essere eliminate dai reni e dagli altri conosciuti emuntori (*). Sicchè il curaro assor-

(*) Se fosse vero ciò che disse *Bernard* intorno l'eliminazione

bito dalle radichette enteriche della vena-porta, non traggendo che in piccolissima proporzione il sistema capillare del fegato, s'accumula rapidamente nella grande circolazione, ed i suoi effetti tossici non tardano a manifestarsi.

Dalle quali considerazioni brevemente esposte, e specialmente dai chiariti veri anatomo-fisiologici, s'embraci di potere ritrarre il seguente corollario: *La suscettività degli animali a risentire li effetti venefici del curaro amministrato per le vie digerenti dipende dal maggiore sviluppo del sistema circolatorio laterale epatico: quanto più ampie e numerose sono le comunicazioni dirette fra la vena-porta e la vena-cava inferiore tanto più facile è l'avvelenamento, e viceversa.* — Siccome poi le anastomosi in discorso sono tanto più sviluppate per quanto la respirazione è imperfetta ⁽¹⁾, si potrebbe anche dire: *la facilità al veneficio per uso interno del curaro è in ragione inversa del grado più grande di perfezione con cui si opera l'ossigenazione sanguigna; onde gli animali il cui apparecchio polmonale è molto semplice ed imperfetto, soggiacciono all'avvelenamento con maggiore facilità degli altri.*

Ed a rafforzare la nostra opinione, come nello stesso tempo a dimostrare e mettere in maggior evidenza, l'errore in cui cadde Bernard nell'attribuire la resistenza op-

del curaro pei reni, i rettili ed i pesci non dovrebbero rimanere avvelenati da questa sostanza introdotta per le vie digerenti, dovendo essa traversare, avanti di giungere nella grande circolazione, i vasi capillari renali. I risultati delle nostre sperimentali ricerche provano precisamente il contrario e dimostrano colla maggiore evidenza l'importanza incomparabilmente più grande che ha il fegato, come organo eliminatore del curaro, sui reni.

(1) Principalmente nei batraci, dove la respirazione è sopra ogni altro imperfetta per la compiuta mescolanza de' due sangui nell'unico ventricolo del cuore (Tommasi).

posta da certi animali all'azione del curaro introdotto nel ventricolo alla lentezza ed alla difficoltà con cui si opera l'assorbimento intestinale, vi esporrò, o signori, alcuni miei lavori sperimentali, che varranno, spero, a dissipare dall'animo vostro ogni ombra di dubbio e di incertezza su questa arruffata ed ardua questione.

In base al giudizio da me portato sulla questione in discorso, io ragionava così: essendo nel cane, per esempio, difficile l'avvelenamento per uso interno del curaro causa la *ristrettezza somma* della circolazione laterale epatica, *ampliandola* noi dovremmo renderlo facile. . . Ma come fare ad ottenere la dilatazione, l'ampliamento di un sistema di vasi sull'animale vivo? L'osservazione clinica e lo studio dell'anatomia patologica mi suggerirono un'idea. Tutti gli animali venuti a morte per croniche infermità del fegato, tali come la cirrosi, l'ostruzione ed altre forme morbose, oltre i cambiamenti e le trasformazioni patologiche del parenclima, presentano oblitterazione più o meno completa del sistema capillare epatico della vena-porta, ed i vasi del circolo vicario dalla porta, o laterale addominale, straordinariamente sviluppati e distesi di sangue; ciòchè indica chiaramente che il sangue venoso non potendo più affluire al fegato colla solita facilità, dovette poco alla volta prendere un'altra strada, *quella delle anastomosi colla cava inferiore*, per scaricarsi direttamente nella generale circolazione. Il passaggio inusitato di sangue in tanta copia attraverso il sistema laterale epatico nel mentre provvede per qualche tempo alla continuazione della vita dell'infermo — malgrado la morte fisiologica di uno tra i più nobili ed importanti visceri dell'economia — determina una specie di ipertrofia del sistema medesimo, cioè un *enorme ampliamento o distendimento nel calibro di detti vasi*. — Era questo precisamente il mio *fa bisogno*; ma era d'uopo aspettare il *caso clinico* per eseguire la progettata esperienza, e vincere poi molto diffi-

coltà di pratica. L'unica strada per cui sembravami di poter egualmente raggiungere il mio intento era quella di provocare artificialmente un disordine analogo nel fegato di un cane creando di qualche maniera un ostacolo qualunque alla circolazione venosa capillare epatica: — la più spiccica era d'intercettare il corso del sangue afferente colla legatura della vena-porta.

Nessuno ignora le grandi difficoltà che si frappongono all'eseguimento di questa esperienza: lo stesso *Bichat* aveva dichiarato che la legatura della vena-porta rende impossibile il mantenimento della vita. Ma le modificazioni portate al processo operatorio dai moderni fisiologi, e specialmente dal professore *Oré* di Bordeaux, appianarono in gran parte queste difficoltà.

Nell'estate dell'anno 1864 io feci molti tentativi sul cane onde produrre lentamente l'obliterazione della vena-porta. Confesso che molte vittime costarono sì fatti esperimenti, dappoichè il numero degli insuccessi fu di gran lunga superiore al numero dei casi felicemente riusciti; — ma infine raggiunsi l'intento, e questo è l'importante.

Le prime esperienze non diedero che risultati negativi; quando soprattutto la legatura della porta era applicata in modo da interrompere bruscamente la circolazione, gli operati non sopravvivevano di solito più di un'ora. In seguito attenendomi strettamente ai precetti del sullodato prof. *Oré*, ebbi la fortuna di conservare in vita per 15 giorni ed in plausibile stato di salute, un giovane cane colla porta artificialmente obliterata: certamente avrebbe vissuto di più se io non l'avessi ucciso. Eccovi, o signori, i dettagli di questo esperimento;

Esperienza 8. — 20 giugno. — Un robusto e bellissimo cane da caccia, di circa 2 anni d'età, alle ore 9 ant. vien messo sul tavolo delle vivisezioni. Fatti i peli all'ipocondrio destro, praticai un'incisione alla pelle di 3 centim. di lunghezza parallelamente ed alla distanza

di 2 centim. dal lembo cartilagineo delle false coste; tagliai gli strati muscolari ed il peritoneo, e per la ferita introdussi l'indice della mano sinistra nella cavità addominale fino sotto la faccia posteriore (inferiore) del fegato: afferrato colla punta del dito piegato ad uncino l'ammasso di vasi, li trassi dolcemente all'esterno, o per dire con maggiore precisione, li portai a livello della praticata apertura; isolai rapidamente con uno specillo finestrato la vena-porta dall'arteria epatica e dai condotti biliari; feci passare per la cruna dello specillo un nastro di seta largo due millim. e ritirai l'istrumento facendo rimanere al suo posto il laccio; riunj i due capi del piccolo nastro in modo d'allacciare la vena-porta senza portarvi uno stringimento tale da nuocere sensibilmente al libero corso del sangue. Assicurate le due estremità del nastro al dorso dell'animale e fatti rientrare in cavità gli organi fuor usciti, ricongiunsi le labbra della ferita con alcuni punti di sutura semplice ed applicai intorno al ventre una conveniente fasciatura per impedire all'operato di offendersi la parte strappando coi denti il laccio ed i punti di cucitura. — Messo in libertà il paziente, lo feci chiudere subito in locale appartato, piuttosto caldo e ben difeso dalle variazioni atmosferiche. Era alquanto irrequieto, con respiro affannoso; mandava frequenti gemiti; cangiava ogni istante di posizione; ebbe copiose scariche alvine e vomiti di materie biliose. Verso sera fecesi più calmo, ma i vomiti continuavano; bevette alquanto di acqua.

21. detto — È molto abbattuto di forze, continuano i conati di vomito; non mangia; sta sempre accovacciato sulla paglia e non si muove che per lappare un po' d'acqua.

23. detto. — Si mostra più svegliato; i vomiti sono cessati interamente; appetisce qualche boccone di carne e beve un po' di latte.

Nei giorni susseguenti sta meglio, riacquista la sua vivacità, mangia e digerisce bene.

28. detto. — Levo l'apparecchio di medicazione ed unitamente anche il nastro, tirandolo dolcemente per una delle estremità. Pulita la piaga, la medico in modo da favorire possibilmente la cicatrizzazione, che si verifica 5 o 6 giorni dopo. — L'animale mantiensì in buon stato di salute.

6. luglio. — Le vene addominali sotto-cutanee mostrandosi alquanto dilatate e turgide di sangue quasi da parere varicose, concepj la speranza che la porta fosse obliterata. — Credetti giunto il momento di tentare di uccidere l'animale con una dose di curaro *relativamente* assai piccola data per la via del ventricolo.

Alle ore 8 ant. introdussi per la bocca del paziente la sonda esofagea e vi iniettai nello stomaco gram. 0,5 curaro sciolto in gr. 200 acqua. Come misura precauzionale praticai la legatura dell'esofago subito estratta la sonda.

Alle 8, 35' l'animale manifesta i primi sintomi *caratteristici* dell'avvelenamento, ai quali succede quasi subito la paralisi generale.

Alle 8, 56' muore.

Metto immediatamente allo scoperto i nervi ischiatici: toccati colla pinzetta elettrica di Bernard si mostrano affatto ineccitabili; lo stesso risultato negativo si ha applicando ai nervi i reofori di una coppia di *Bunsen*. Portata l'eccitazione galvanica sui muscoli si determinano violenti contrazioni. — Resta confermata dall'*analisi fisiologica* la morte avvenuta per la sola azione venefica del curaro.

Aperta la cavità addominale trovai il fegato smunto, a parenchima però sano sebbene di colore giallognolo assai pallido; la bile piuttosto scarsa, densa e di color oscuro; sani i canali biliari e l'arteria epatica. Il tronco della vena-porta *trasformato in un cordone fibroso* di colore biancastro e molto aderente alla faccia viscerale del

fegato; spaccato in mezzo per lo lungo presentavasi un ammasso sodetto e variamente colorato di essudati plastici sparsi di piccoli focolai marciosi e con nessuna traccia nel centro di cavità o canale, — *la vena-porta era completamente oblitterata*. Al contrario tutto il sistema addominale della cava, le vene mesenteriche e principalmente quelle della circolazione laterale epatica, erano enormemente sviluppate, congeste e turgide di sangue. — Tutti gli altri visceri addominali e delle altre cavità si rinvennero in stato normale.

La legatura della porta, grazie al metodo Oré, non è più dunque un'operazione impossibile. . . Il grande pregio di questo metodo è che non interrompe bruscamente l'andata al fegato del sangue intestinale: la leggerissima compressione esercitata dal laccio sulle pareti della porta determina *in situ* una lenta irritazione che può condurre grado per grado alla completa oblitterazione del vaso. Di mano in mano che il lume della vena-porta diminuisce il sangue, distornato dal suo corso normale, irrompe con forza sempre crescente nel sistema della vena cava inferiore a traverso le note anastomosi; le quali poco a poco, per l'afflusso insolito di sangue, si dilatano ed acquistano uno sviluppo straordinario.

Laonde, quantunque il metodo Oré non vada esente da pericoli⁽¹⁾, per esso solamente noi potemmo giungere alla meta che ci eravamo proposti, che era quella di *cangiare di letto al sangue epatico della porta*. Allora introducemmo nel ventricolo dell'animale sotto esperimento la *quarta parte* soltanto della dose di curaro strettamente

(1) Il maggior pericolo è quello della flebite acuta della vena-porta: l'infiammazione si propaga con estrema facilità alle vene sotto-epatiche, s'irradia al parenchima del fegato e trae a morte l'operato in meno di 48 ore. Sono pure facili le peritoniti, i versamenti addominali siero-purulenti, gli ascessi epatici, ecc.

necessaria a produrre la morte; e questa non si fece lungamente aspettare, anzi sopraggiunse più presto e con maggior violenza.

Diamo pure l'interpretazione più severa a sì fatte risultanze sperimentali e nonostante sarà giocoforza convenire che esse sono prove vere, irrefragabili di ciò che abbiamo detto intorno *la proprietà che ha il fegato di arrestare e distruggere il curaro in quanto tale veleno non traversando la rete capillare epatica della porta basta in piccolissima dose a produrre i suoi micidiali effetti*. — Ed una dose ancora minore dell' indicata valse a torre di vita un altro cane, come risulta dalla seguente narrazione:

Esperienza 9. — 1 giugno. — Un giovane cane da pagliaio del peso di chilogr. 5,618, subì da 5 giorni la legatura della vena-porta col metodo *Oré*: comincia appena a migliorare del cattivo stato in cui l'aveva tratto l'operazione. — Alle 8, 20' ant. gli inietto nel ventricolo 20 centigrammi di curaro sciolto in 100 grammi d'acqua.

Poco dopo vien preso da convulsioni toniche e cloniche.

Ore 9. — Cade sulle estremità anteriori, nè più sa riergersi.

10, 10'. — Spontaneamente si rimette in piedi. — Il beneficio è superato.

Ore 12. — Ripeto l'amministrazione del curaro per lo stomaco alla dose di centigr. 25 in 150 grammi d'acqua comune.

12. 40'. — Avvelenamento gravissimo e caratteristico. — Muore mezz' ora più tardi.

I cimenti galvanici diedero un risultato negativo sui cordoni nervosi: la galvanizzazione dei muscoli li fece contrarre energicamente.

Aperta la cavità del ventre trovai la vena-porta molto impiccolita nel suo diametro, colle pareti alquanto in-

grossate e nodose, racchiudenti un sottile e duro coagulo giallognolo di sangue in corrispondenza al punto ove era stato applicato il laccio. Questo coagulo aderiva tenacemente a tutta la superficie interna del vaso in modo da non lasciare alcun dubbio circa il grave e forse assoluto impedimento che, l'animale in vita, aveva dovuto recare al passaggio del sangue.

Ed in tutto questo voi vedete, o signori, che nulla ha a che fare la lentezza dell'assorbimento intestinale immaginata da *Bernard* per rendersi ragione di un fatto semplicissimo, è vero, ma che doveva essere ben diversamente interpretato. — Volete l'ultima prova, o piuttosto la riprova, che nulla c'entra la mucosa gastro-enterica colla resistenza opposta dagli animali all'azione del curaro preso internamente, e che questa resistenza è *esclusivamente* dovuta alla trasformazione chimica e fisiologica che subisce nel fegato tutto il veleno tradottovi dalla vena-porta, il quale varia *quantitativamente* nei diversi animali a seconda del grado più o meno cospicuo di sviluppo del sistema circolatorio laterale epatico? Udite di grazia:

Esperienza 10. — 12 aprile 1866. — Fra i rettili che hanno maggiormente sviluppato il sistema di *Jacobson* dobbiamo mettere in prima riga i batraci: scelsi pertanto due rane femmine molto robuste e dell'egual grandezza. Legate per le quattro zampine divaricate su di una assicella, apersi loro il ventre senza ledere le grosse ramificazioni muscolari dell'arteria epigastrica nè quelle della sotto-cutanea addominale, e misi allo scoperto i due principali tronchi venosi di *Jacobson*: ad una di esse legai queste due vene verso il loro punto di afferenza nei reni; l'altra no, perchè doveva servire come termine di paragone. Fatto ciò, amministrai per bocca a ciascuna rana 0, milligr. 002 di curaro sciolto in due gocce d'acqua comune.

Dopo 7 m. la rana cui non vennero legati i vasi renali è avvelenata, e muore 20' dopo la presa del tossico: — l'altra non dà alcun segnale di veneficio.

Alle ore 10, cioè 2 ore dopo, la rana superstite prende per bocca 0, milligr. 01 di curaro in due gocce d'acqua. — Nessun effetto.

Ore 12. — Gli inietto nel ventricolo mezzo milligrammo di curaro sciolto in 4 gocce d'acqua.

12. 10'. — avvelenamento marcato.

12. 12'. — paralisi generale; rallentamento del respiro.

12. 25'. — morte.

Quale altra prova più convincente e decisiva di questa potrebbesi desiderare che meglio ed in più limpida maniera dimostrasse la veridicità, epperò l'attendibilità, del nostro giudizio in sì fatto argomento? Voi vedete morire una rana sotto l'azione venefica di una ventesima parte di milligrammo di curaro, mentre un'altra in cui si è potuto artificialmente creare un'ostacolo al passaggio *diretto* del curaro dalla vena-porta al sistema venoso generale colla legatura delle vene anastomotiche di *Jacobson*, non risente da una eguale dose di veleno il più piccolo disturbo; anzi colla medesima indifferenza ne sopporta una dose *doppia*, e per ucciderla bisogna moltiplicare questa dose e ascendere fino ad una quantità decupla della prima . . . Egli è che nella rana in cui si aveva intercettata la circolazione fra la porta ed i reni il sangue era obbligato a passare tutto quanto per il fegato — ed in questo passaggio veniva depurato da una gran parte di veleno. Insomma è precisamente quello che abbiamo ottenuto sul cane colla legatura della vena-porta, ma in senso inverso; — in quegli animali si rese facile l'avvelenamento col deviare il sangue curarizzato dal fegato; al contrario in questi lo si rese difficile obbligando tutto il sangue ad affluire all'organo epatico: negli uni e negli altri avvennero fenomeni differenti, ma sotto l'impero di una *sola* ed *unica* legge; legge basata sul perfetto accordo anatomico, sul fedele riscontro fisiologico e sul preciso rapporto di equilibrio tra la più o meno cospicua circo-

lazione laterale epatica, ed il fegato considerato come viscere eliminatore e distruggitore del curaro.

Resterebbe ora da vedere *in qual modo* avviene la neutralizzazione o il tramutamento e l'eliminazione del curaro dal fegato, — e questo è lo scoglio che finora non si è potuto superare.

Non sono ancora molti anni, scrive l'*Albini* ⁽¹⁾, che si credeva essere unica funzione del fegato la secrezione della bile, e si considerava questo liquido come uno dei principali umori della digestione gastrica, al punto di somministrarla come farmaco nelle dispepsie ed in altri disordini gastrici ⁽²⁾. I rapidi progressi fatti in questi ultimi tempi dalla fisiologia sperimentale, colla scorta delle scienze ausiliarie e specialmente della chimica ed anatomia comparata, hanno mostrato avere il fegato una duplice funzione, di cui la principale consiste nel *modificare il sangue, reduce dall'intestino* e che l'attraversa prima d'arrivare al cuore ed all'organo della respirazione; la bile rappresenta, per così dire, la scoria risultante dall'incessante e rapido processo pel quale il sangue della vena porta subisce sì importanti modifiche. — Ad ognuna di queste funzioni corrisponde uno speciale e distinto apparecchio: già nel 1850 *Robin* ⁽³⁾ riconobbe nel fegato degli animali vertebrati e di molti invertebrati, due organi

⁽¹⁾ Op. cit. fasc. 7. p. 311-312.

⁽²⁾ La bile toglie al succo gastrico la sua facoltà digerente (*Dalton, Bernard, Corvisart, Lussana*). « È dunque un errore grossolano e dannoso quello di alcuni medici, i quali, mal credendo ad una proprietà digerente della bile, prescrivono ai loro poveri ammalati, contro alle stentate digestioni le capsule di bile e la taurina e il fiele bovino, e in tal maniera rovinano anche quel poco che lor resta di funzione digerente dello stomaco... La bile giova sui prodotti della digestione gastrica già fatta; ma la impedisce se è da farsi. » *Lussana*. « Sull'alimentazione e sulla digestione » ecc. *Gazz. med. Lomb.* 1867.

⁽³⁾ *Dict. de médecine del Nysten*; 11.^a edizione, p. 1472.

di tessitura differente, associati l' uno all' altro; quello più importante, che costituisce la massa principale del fegato e che appartiene al gruppo delle glandule vascolari sanguigne, è l' *organo glicogenico*; il più piccolo, dell' ordine delle glandule a grappolo composte, è l' *organo biliare*. L' organo glicogenico può essere leso indipendentemente dell' organo biliare, e vice versa; l' influenza reciproca che esercitano sui fenomeni ai quali ciascuno di essi danno luogo non è ancora determinata.

Senza volerci addentrare nello studio dei processi chimici che avvengono nel fegato per la preparazione dello zucchero e della bile, e nemmeno dei rapporti fra i fenomeni delle secrezioni e le materie organiche stabili o accidentali che entrano nella composizione del sangue, dirò che questo nobilissimo umore nell' attraversare il fegato subisce importantissime modifiche fisico-termiche, chimiche o atomistiche e istologiche. Ad accertarsi di ciò basta esaminare il sangue che penetra in questo viscere e quello che esce; le differenze fra i due sangui sono così marcate che bastano a caratterizzare l' importanza fisiologica del fegato. I globuli rossi, per es., subiscono un notevole impicciolimento; il loro diametro di 0,^m 0058 a 0,^m 0060 di millimetro viene ridotto da 0,^m 0042 a 0,^m 0045. Secondo *Lehmann* il sangue che attraversa il fegato perde dello siero, e per conseguenza il coagulo del sangue sopra epatico è più abbondante che non sia quello del sangue della vena-porta. Il grasso e l' albumina diminuiscono nel fegato e la fibrina vi è completamente distrutta. Infine il sangue che sorte da questo *laboratorio vitale* è sempre carico di zucchero e più caldo di quello che vi entra.

A questo potere trasformativo che il fegato esercita sui componenti normali e sui principj incongrui del sangue, io attribuisco la scomparsa del curaro dal sangue delle vene sopra epatiche. Non mi entra in capo l' idea emessa,

e da taluni calorosamente sostenuta, dei *depositi* nel fegato di certe sostanze venefiche, quale i sali d'antimonio, di ferro, di mercurio, ecc.; ma se anche ciò fosse vero non lo potrebbe mai essere di certo per il curaro, ch  nulla ha di comune coi veleni *cumulativi*.

Il curaro nel mentre si avvicina alla morfina, alla stricnina, alla chinina e ad altri alcaloidi vegetabili per la resistenza opposta all'azione dei processi di putrefazione delle materie animali, da essi si distingue per la facilit  colla quale subisce l'influenza del potere trasformativo epatico. Esso penetra nel fegato e ne esce colla bile, ma in uno stato ben diverso del normale — in uno stato tale che non   pi  riconoscibile: — come la salicina che introdotta nell'economia si trasforma in saligenina, idruro di salicilo e acido salicilico; come l'acido benzoico che si trasmuta in acido ippurico; come l'amidallina, la asparagina e la florizina che non si ritrovano pi  nelle urine, del pari che la canfora, la resina, gli oli empireumatici, l'alcool, l'etere, la clorofilla ecc., cos  il curaro cangia di natura nell'officina epatica.   probabile che formi una combinazione neutra con qualche elemento del plasma fuoruscito dalla rete capillare della vena-porta che bagua gli acini o culi di sacco dell'organo biliare: pu  darsi anche che attraversi per endosmosi le pareti di questi acini biliari ed in contatto colla bile dia luogo ad un precipitato insolubile, chimicamente e fisiologicamente inerte; oppure, comportandosi come un alcaloide, formi la curarina una combinazione cogli acidi della bile... ma nulla in proposito possiamo affermare con sicurezza.   questo un vasto campo, vergine si pu  dire d'indagini, che si dischiude agli occhi degli studiosi delle chimiche e fisiologiche discipline: colui che si facesse a percorrerlo colla calma serena che viene dalla coscienza di buoni e robusti studi e col severo incedere del pensiero temperato al fuoco dell'osservazione e dell'esperienza, pu  stare certo di mie-

tervi ricca messe di fatti capaci di rischiarare vitalissime questioni e dibattuti problemi che ancora rimangono insoluti e che addimandano pressantemente una più scientifica e filosofica interpretazione.

CAPO XIV.

Azione del curaro sugli elementi istologici.

Esposte di qualche maniera le interessanti e varie leggi che regolano l'assorbimento del curaro, debbo ora tenervi parola, onorevoli colleghi, degli effetti che produce questo veleno sull'organismo animale una volta che vi è entrato e messo in circolo.

A caratterizzare fisiologicamente una sostanza venefica non basta dire che essa uccide gli esseri viventi; bisogna conoscere ancora il *come*, ossia la maniera colla quale ciò avviene, — che è quanto dire il modo di comportarsi del veleno verso i singoli organi ed elementi di cui si compone la macchina organata.

Spinto dall'interesse che destava in me così lussureggiante e vasto argomento di studio, malgrado non mi dissimulassi le gravissime difficoltà ed i pericoli cui andava incontro, m'azzardai per la via sperimentale a poche ma obscurissime indagini, delle quali mi pregio rassegnarvehe oggi un' saggio. Per uno studio meno imperfetto, lo dico candidamente, richiedevasi ben altra tempra di intelletto ed una capacità ben superiore alla mia; — fate dunque buon viso a quel poco di vero e di utile ch'io credo d'avere trovato e che vi offerisco.

Ricorderete, o Signori, aver io in apposito Capitolo riunito tutto quanto era stato detto di più attendibile intorno

la maniera con cui il curaro affetta l'organismo; sulla natura; l'estensione dei disastri che vi cagiona, ecc. Ciò risparmia a Voi la noja ed a me la fatica di riandare ora la storia fisiologica di questo misterioso corpo.

Vi presento quindi adirittura, in ordinate serie, le mie esperienze eseguite sui tessuti vivi e sopra gli elementi istologici che presumibilmente poterano essere dal curaro influenzati.

Io non sono facile tanto, — e lo dichiaro non per jattanza — ad essere ammalato dalle lusinghiere insidie dell'analogia; più di tutto e soprattutto bado ai responsi sperimentali ed alle prove di fatto. Così, alla fine di ciascuna delle indicate serie, dalle risultanze meglio comprovate — e da queste solamente — trarrò, colla dovuta sobrietà, quelle conclusioni che saranno del caso.

1.^a SERIE.

Influenza del curaro sulle ciglia vibratili e sui nemaspermj.

Esperienza 1. — Mese di maggio 1864. Temp. media 19.^o — Uccisi una rana robusta con una iniezione di curaro sciolto sotto la pelle. Appena cessati i movimenti respiratori spiccai dalla lingua una delle sue punte, che misi su un vetro porta-oggetti con alcune gocce di acqua zuccherata per sottoporla all'esame microscopico. Le ciglia movevansi energicamente. Le vibrazioni divennero alquanto deboli dopo 8 ore: 20 ore più tardi cessarono interamente.

Nel dubbio che i moti delle ciglia non fossero che aspiresi e non estinti, causa il grado troppo forte di concentrazione che aveva acquistato il menstuo, cercai di riccitarli aggiungendo alla soluzione di zucchero qualche goc-

cia di acqua distillata. Infatti tosto ripresero il loro vitale movimento, ma dopo due ore le trovai di nuovo perfettamente immobili.

Esperienza 2. — Due rane femmine egualmente robuste sono nello stesso momento avvelenate: la rana *a* col curaro; la rana *b* colla stricnina. Subito morte viene loro recisa la lingua: sciaquate a dovere nell'acqua pura offrono all'ispezione microscopica il proprio epitelio fornito di ciglia mobilissime. — Tagliai una punta a ciascuna lingua e le immerse separatamente in una grossa goccia di soluzione aquosa di curaro, collocandole poscia fra due terse laminette di vetro. Le ciglia conservarono fortissimo il loro moto lungo tutta la giornata. — All'indomani le ciglia della rana *a* oscillavano ancora debolmente, mentre quelle della rana *b* presentavansi distese e perfettamente immobili.

Esperienza 3. Recido con un colpo di forbice la lingua ad una rana viva; la scuoto fortemente nell'acqua, indi la getto in un recipiente che contiene 5 grammi circa di soluzione aquosa allungatissima di curaro. Dopo un'ora le ciglia vibratili sono immobili. — Immergo la lingua in una soluzione di $\frac{1}{60}$ di zucchero: dopo pochi minuti l'elemento vibratile ha riacquistate le sue proprietà.

Esperienza 4. — Stemperai in poca acqua distillata due testicoli levati fuori dal ventre di un robusto ranocchio vivo. Sottoposta al microscopio una goccia di questa soluzione spermatica, constatavi una miriade di vivacissimi zoospermi, vi feci cadere sopra una goccia di soluzione satura di curaro; — i filamenti conservarono il loro moto ondulatorio per due ore circa. Dopo 3 ore esaminata la soluzione aquosa pura di sperma e quella curarizzata sul vetro porta-oggetti, non presentavano più, nè l'una nè l'altra, movimento di sorta. I nemaspermi però non erano morti: giacevano la maggior parte nello stato di *enroulement* o di ripiegamento ad uncino sul proprio corpo ed

immobili. Allungati i liquidi con una o due gocce di siero del sangue effusosi nell'addome della rana mutilata, molti zoospermi poco a poco ripresero infatti le loro ondulazioni, sebbene non del tutto radritti sul proprio asse; verso sera ritornarono nello stato di immobilità.

Esperienza 5. — Avvelenai un ranocchio maschio molto vivace e pescato il giorno avanti, con un po' di curaro liquido iniettato nell'ano. Appena morto gli levai dall'addome una ghiandola genitale, la spaccai per metà e sul vetro porta-oggetti, ove eravi stata predisposta una goccia di soluzione di gomma arabica, la compressi in modo da far sortire alquanto del proprio fluido, il quale conteneva molti nemaspermi dotati in grado eminente del duplice moto di ondulazione e di traslazione. A questo liquido aggiunsi tre gocce di soluzione di curaro: i filamenti non soffersero la più piccola alterazione. Dopo 24 ore la mistura era quasi del tutto essiccata; l'aggiunta di 2 gocce d'acqua distillata valse in pochi minuti a ridestare le normali vibrazioni di molti zoospermi.

Esperienza 6. — Una cagna in calore 20 minuti dopo essere stata coperta da un giovane e robusto cane è strangolata: sparata la cavità addominale gli apersi rapidamente l'utero ed il canal vaginale, ove trovai raccolto molto muco commisto a sperma — gli spermatozoidi vivacissimi e numerosi. — Ad una goccia di questo umore aggiunsi due gocce della solita soluzione di curaro: il moto dei filamenti spermatici durò fortissimo per 5 ore; poi di mano in mano si fece sempre più debole, finchè verso sera cessava interamente, nè alcuna cosa valse a ridestarlo.

Però anche i nemaspermi del liquido non avvelenato perdettero la loro vitalità in capo ad un periodo eguale di tempo.

Lo sperma tratto direttamente dai testicoli dei cani e sottoposto all'azione del curaro diede analogo risultato.

Avvertimenti e corollari.

Ho messo assieme cigli vibratili e spermatozoidi per l'estrema rassomiglianza che esiste fra un elemento istologico e l'altro. Ma oltre le particolarità anatomiche ed istogeniche che strettamente collegono gli zoospermii ai cigli vibratili (¹), avvi eziandio fra loro grande analogia di moto, di vitalità e di resistenza ai reagenti chimici e fisici. Noi non conosciamo ancora la *causa prima* del loro movimento; sappiamo però che le ondulazioni dei nemaspermii e delle ciglia *sono la manifestazione di una medesima forza* che si pronunzia per la parte chiamata coda (sperma) o ciglia (epitelio). Sebbene la durata del moto nell'animale estinto non sia sempre eguale, pure troviamo in questi due elementi vibratili la stessa *tenacità vitale* anche contro l'azione di agenti micidiali (²). Finalmente essi offrono la medesima reazione fisiologica al contatto degli acidi, dei sali metallici, degli alcali, dei sali alcalini e terrei, di alcuni narcotici (³) e dei tessuti vivi di

(¹) *Kolliker* fin dal 1846 dimostrava come i filamenti dello sperma traessero principio dai nuclei delle cellule epiteliche che tappezzano i canalicoli seminiferi.

(²) L'acqua, a cagion d'esempio, è un liquido micidialissimo per gli elementi vibratili. Quando si avesse cura di collocare il ciglio epiteliale nelle precise condizioni *intrinseche* o *estrinseche* in cui venne posta la coda zoospermica, e che in seguito si immergessero nell'acqua pura, i movimenti dell'uno elemento andranno estinguendosi di pari passo con quelli dell'altro e finiranno a spegnersi interamente press' a poco entro il medesimo spazio di tempo.

(³) Vedi la preziosa Memoria dell'«*egregio prof. Giulio Bizzozero* » « *Studi comparativi sui nemaspermii e sulle ciglia vibratili* » (Ann. univ. di medic. vol. 187; febr. 1864) e le importantissime ricerche eseguite ultimamente dall'illustre prof. *Marco Papini* « *Degli effetti di alcuni veleni sul movimento dei muscoli, delle ciglia vibratili, e degli spermatozoidi* » (23.^a Sessione ordinaria, 11 mag-

altri animali, potendo essere trapiantati, tanto i zoospermi quanto le ciglia, da un organismo all'altro senza perdere la vita per lunghissimo tempo, come risulta dalle sperimentali ricerche di Mantegazza ⁽¹⁾ e Bizzozzero ⁽²⁾.

Le nostre esperienze oltre di riconfermare pienamente il fatto di unicità di forza che regola il moto ciliare e quello dei nematospermi ⁽³⁾, chiaramente dimostrano:

1.^a Che i cigli e gli spermatozoidi della rana sono refrattari all'azione del curaro, come già ebbero a dichiarare

gio 1865, dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna. — Dal *Bullettino delle scienze mediche della Società Medico-Chirurgica di Bologna*: luglio, 1865).

(1) *Atti del R. Istitt. Lomb. di scienze e lettere*, 1864.

(2) *Memoria cit.*

(3) Si è sempre ritenuto che la parte attiva del movimento nei zoospermi fosse devoluta alla coda, e che la testa avesse un ufficio affatto secondario: di questa opinione sono anche il Kolliker ed il nostro Bizzozzero, — ma ora il prof. Grohe crede di potere asserire il contrario. Vista l'importanza dell'osservazione riporto il cenno datone dal prof. Sangalli nel fasc. IV, vol. III. del suo lodatissimo *Giornale*:

» Nel liquido d'un idrocele della vaginale d'un testicolo il prof. Grohe scopre numerosi corpuscoli spermatici dotati d'un vivissimo movimento. Con ingrandimento di 560, 812, 1300 diametri si comprese, che la testa aveva la parte più attiva in questi movimenti, poichè essa lasciò scorgere dei cambiamenti di forma (contrazioni), i quali esercitavano un' immediata influenza sul movimento dell'appendice. Cioè il capo è si riduceva a più piccolo volume, o diventava rotondo od ovale o della forma di occhiali per riprendere tosto la primitiva forma di pero. Ciascuna contrazione del capo cagionava sempre un movimento più o meno vivo dell'appendice, in seguito al quale compivasi la locomozione. La rapidità della locomozione e la lunghezza del cammino del corpuscolo erano sempre in proporzione dell'intensità e durata della contrazione del capo e del grado di mobilità dell'appendice. Da questo movimento del corpuscolo seminale deduce l'A., che esso consti di due parti differenti, cioè di un involucro amorfo e di un contenuto contrattile, che è più abbondante nel capo. (*Arch. path. An.* Vol. 32. Fasc. IV.)

Oehl ⁽¹⁾ e *Mantegazza* ⁽²⁾; il primo per le ciglia, il secondo per i nemaspermi.

2.^o Che sono affatto indipendenti dal sistema nervoso perdurando le loro proprietà motrici molto tempo dopo che è spenta ogni eccitabilità dei nervi per morte naturale o per veneficio di curaro. — Tale indipendenza è resa ancora più evidente dal fatto che le ciglia di alcune isolate cellule epiteliche da 24 ore e più esportate dalla lingua delle rane, egualmente come i filamenti spermatici spremuti fuori dai testicoli di detti animali ed immersi in una soluzione carica di curaro, oppure semplicemente di una sostanza indifferente ad un certo grado di concentrazione, continuano a vivere ed a vibrare come allo stato naturale di vita.

3.^o L'arrestarsi del moto ciliare e del guizzare dei nemaspermi dopo breve tempo d'immersione nel liquido curarizzato, è un fenomeno puramente fisico dovuto allo stato o di eccessiva o di insufficiente densità del liquido medesimo, potendosi ripristinare le vibrazioni trattandoli, nel primo caso, coll'acqua, nel secondo con liquidi più densi, p. e., soluzioni di zucchero di canna, di gomma, siero sanguigno, ecc.

4.^o Pare che gli spermatozoidi del cane resistano meno di quelli della rana all'azione del curaro e degli agenti esterni.

2.^a SERIE.

Azione del curaro sul potere contrattile dei muscoli volontari.

Esperienza 7. — Una rana *a* uccisa col curaro, un'altra *b* per decapitazione; poi si mettono allo scoperto i nervi ed i muscoli.

⁽¹⁾ *Moroni e Dell'Aqua*: op. cit. p. 129 e 130; e *L'Imparziale*, — 1. ottobre, 1863.

⁽²⁾ *Bizzosero*: Mem. cit.

Si galvanizzano i nervi della rana *a*: — nessun effetto.

Si galvanizzano i nervi della rana *b*: — forti contrazioni dei muscoli da questi animati.

I muscoli dell'una e dell'altra rana sono egualmente eccitabili allo stimolo elettrico, applicato direttamente, ed al tocco della punta di un pennellino bagnato nella bile.

I due cadaveri difesi dall'aria e tenuti al fresco, dopo 48 ore si contraggono ancora violentemente sotto una corrente elettrica applicata ai muscoli.

Esperienza 8. — Avveleno una rana *a* col curaro, un'altra *b* col solfoclanuro di potassio; appena morte le sottopongo a diversi cimenti elettro-chimici, dai quali risulta:

1.° Che i nervi della rana *a* sono ineccitabili ed i muscoli contrattilissimi.

2.° Che i nervi delle rana *b* sono eccitabilissimi ed i muscoli hanno invece perduta interamente la loro contrattilità. Però pochi minuti dopo anche i nervi più non risentono lo stimolo galvanico.

Esperienza 9. — Recido d'un colpo di forbice la testa ad una robusta rana *e*, rapidamente scorticata, le taglio via una estremità inferiore; la quale immergo in una soluzione aquosa di curaro. — Dopo 7 minuti all'eccitazione galvanica dei nervi non rispondono più le contrazioni muscolari; portato lo stesso stimolo direttamente sui muscoli, si vedono entrare subito in contrazione.

Il giorno susseguente le scariche elettriche sui muscoli producono ancora qualche oscillazione fibrillare.

Riflessioni e corollarii.

Convinto che l'analisi fisiologica per riuscire veramente persuasiva allo studioso dei fenomeni naturali e proficua alla scienza non debba giammai andare disgiunta da qualche riprova comparativa, anche nel ricercare quale fosse l'azione del curaro sulla contrattilità muscolare ebbi spe-

cial cura di tenere costantemente sotto gli occhi un *chiaro termine di raffronto*. Così accanto al cadavere della rana curarizzata, io poneva quello di un'altra morta per tutt'altra cagione (rana decapitata) Incapace d'influire minimamente sulla contrattilità muscolare; poi il cadavere, fatto tale, per l'azione fulminante del solfocianuro di potassio sul sistema degli organi attivi del movimento.

Haller distingueva nel muscolo due fibre affatto diverse: fibra *irritabile*; vale a dire la fibra contrattile, il *muscolo*: fibra *sensibile*, ossia il nervo. Inoltre egli aveva già riconosciuto che l'irritazione del nervo facendo contrarre il muscolo non veniva comunicata alcuna proprietà speciale dell'elemento nervoso al muscolare, ma era semplicemente trasmessa l'eccitazione all'elemento contrattile del muscolo medesimo. — Numerosi furono e valentissimi gli avversari di Haller: « ebbene, dicevano essi, quando irritate il nervo, il muscolo si contrae perchè appunto il nervo gli comunica la sua contrattilità (?); e medesimamente quando irritate direttamente il muscolo esso si contrae, non per alcuna speciale sua proprietà, ma ancora per l'eccitamento delle ultime ramificazioni nervose che si perdono nelle fibre muscolari ». L'obbiezione appariva invero troppo forte perchè si potesse non tenerne calcolo; — invano si era tentato di isolare completamente i muscoli dai nervi: nulla poteva dissipare il dubbio che un filamento nerveo fosse rimasto ancora dovèchè credevasi d'averne distrutto interamente. Era necessario dunque risolvere la questione con qualche altro espediente: Bernard ne propose uno tossicologico, il *beneficio curarico*.

Il curaro è come sottilissimo bisturi che dolcemente s'insinua tra l'una e l'altra fibrilla del fascetto muscolare, isola delicatamente gli ultimi filamenti nervei, penetra nella fibrilla medesima, s'interna a traverso il sarcolemma nel tubo muscolare e vi spegne l'ultimissima influenza del sistema nervoso.

Voi sapete, o Signori, che il sistema muscolare ha tre classi di eccitanti: gli eccitanti fisici, chimici e fisiologici o *vitali*. Se il curaro risparmia le proprietà dei muscoli, uno qualsiasi di questi irritanti deve determinare sul cadavere curarizzato contrazioni muscolari. Infatti, la bile, che fra gli eccitanti chimici — compresa la glicerina — è uno dei più potenti in causa dell'acido colico che contiene allo stato libero o di combinazione (coleato di soda), messa a contatto immediato coi muscoli delle rane curarizzate, questi si contraggono fortemente (7.^a e 8.^a esperienza). Ed egualmente l'elettricità, che è il migliore irritante fisico, ebbe a determinare gli stessi effetti della bile nei sopradetti cimenti. Ma la terza classe di irritanti, cioè la fisiologica, che si riferisce al sistema nervoso come eccitante naturale del sistema muscolare, diede quivi un risultato assolutamente negativo, essendochè la stessa galvanizzazione dei nervi non valse a ridestare la più piccola oscillazione nei muscoli, ai quali si distribuivano.

Si può dunque dire, che se il curaro ha un'azione sul sistema muscolare, questa è limitata all'elemento nervoso che entra nella sua tessitura: è un'influenza *mediata* o indiretta che esercita sulla fibra muscolare, la cui contrattilità non è punto menomata dall'influenza benefica del curaro. La quale contrattilità perdura nei cadaveri curarizzati tanto quanto nei cadaveri ordinari, come lo prova la 7.^a nostra esperienza comparativa di due rane messe a morte, l'una per decapitazione e l'altra per veleneficio curarico. Ed in rafferma di ciò vuol ancora richiamare l'esito finale dell'8.^a esperienza, in cui vedemmo un cadavere coll'elemento muscolare *realmente* distrutto nelle sue proprietà dall'azione fulminante del solfocianuro di potassio, conservare nonostante e lungamente i nervi dei muscoli eccitabilissimi. — Infine io ho verificato e riprodotto esattamente tutti questi fenomeni coll'applicazione immediata del curaro sui muscoli delle rane scorticate (esperienza 9.^a).

Sopraspedendo a qualunque considerazione sul modo intimo di comportarsi dei nervi all'azione del curaro, ci pare di poter riassumere il poco che abbiamo detto nel modo seguente:

1.^o Il curaro non esercita la più piccola influenza sulla contrattilità muscolare, sia che il veleno venga introdotto nel corpo degli animali vivi, sia che venga applicato direttamente sui muscoli dei cadaveri recenti.

2.^o Il risultato negativo della prova fatta sui muscoli colla *terza classe* di eccitanti dimostra chiaramente che il sistema muscolare *ha in sè le sue proprietà*, cioè non le riceve dai filamenti nervei, quantunque la *contrazione fisiologica* risulti dall'incontro della *contrattilità* (fibra muscolare) colla *eccitabilità* (fibra nervosa).

3.^a SERIE.

Azione del curaro sui muscoli della vita organica.

Esperienza 10. — Novembre: temp. dell'ambiente 11.^o C.

— *Robusto ranocchio.*

Pulsazioni normali del cuore	45
Aperta la cavità toracica il cuore batte al m'	50
Dopo 2, 3 m'	40
Coperto il cuoricino con un briciolo di carta sugante imbevuta di soluzione di curaro batte	45
Dopo 2, 3 m'	30
Senza levare la carta vi lasciai cadere sopra una goccia di detta soluzione: subito i battiti cardiaci salirono a	48
Poi diminuirono rapidamente a	22
Due ore più tardi contavansi ancora	20 — 26

Esperienza 11. — Temp. 11.^o C. — Sventrata vivente una robusta rana femmina, immergo senza indugio il ca-

nale gastro-enterico nella solita soluzione aquosa di curaro.

Dopo 15 m' toccate le pareti colla pinzetta elettrica, queste si convellono energicamente. Lo stesso avviene 2 — 3 ore più tardi anche cogli eccitanti chimici (acido nitrico diluito).

Esperienza 12. — Medesima temperatura e stagione.
— *Ranuzza verde.*

Messo allo scoperto il cuore	pulsa al m'	48
Dopo 5' i battiti scendono a		40
Estratto questo viscere con ogni riguardo possibile, tutt'a prima cessa di pulsare		00
poi riprende a battere		8 — 10
immerso nel bagno curarizzato le pulsazioni salgono a		22
Dopo 2'		30
Un'ora dopo batte debolmente		15
poi a un tratto cessa di pulsare		00

Tuffato in una soluzione acquosa di cloruro sodico (1 — 100) e lavato nell'acqua pura si ridestarono leggerissimi sussulti fibrillari e nulla più.

Esperienza 13. — Il cuore avulso d'una rana immerso nell'acqua batte al m' 34 volte; — lo rimetto al suo posto nella cavità toracica fra la visceraglia del cadavere :

dopo due minuti	pulsa	18
lo porto nella soluzione di curaro ed il numero dei battiti si mantiene pressochè eguale		18 — 20
poi diminuisce poco a poco		11 — 6
riposto nell'acqua pura dà irregolarmente		12 — 14 — 8
immerso nella soluzione di cloruro sodico sale a		30

soffiato rapidamente nell'acqua zuccherata e poi messo nell'acqua pura discende di balzo a 6 — 7
Un' ora dopo batte. 1 — 2

Esperienza 14. — Il cuore d'una rana appena estratto batte 56

messo per 2' nella soluzione di Na Cl dà ancora 56

lo porto per 3', nell'acqua curarizzata e scende gradatamente a. . . 50 — 48 — 26

lo lavo nell'acqua pura e sale a. . . 35

immerso in una allungatissima soluzione gommosa curarizzata perde subito di energia e pulsa, il primo minuto . . . 10

poi 7 — 2

L'elettricità ne ridesta alquanto i moti: batte tumultuosamente. 20 — 30

dopo 2' non pulsa più 0

Esperienza 15. — Aperta la cavità toracica di un piccolo cagnolino di otto giorni d'età venuto a morte in quel momento per alta dose di curaro amministrato internamente, trovai il cuore ancora pulsante, e continuò a battere debolmente per 1 m' e più; — poi sussulti auricolari e cessazione assoluta d'ogni moto. Sparato l'addome, al primo contatto dell'aria le intestina si contraggono e si muovono alla loro maniera naturale come se l'animale fosse ancora in vita, ma tutt'a un tratto questi movimenti cessano, nè più si riproducono. Allora legai il retto e l'apertura cardiaca, estrassi il tubo gastro-enterico intero e lo gettai entro un recipiente di acqua tiepida. Portata lentamente la temperatura del liquido a 24 gradi, lo stomaco e le intestina ripresero immediatamente i loro moti caratteristici, che persistettero non meno di un'ora. — Immersi nel bagno anche il cuore ed un cordone te-

sticolare dello stesso cadavere, e tosto si riprodussero manifesti movimenti fibrillari nell'un viscere e specialmente nel cremastere dell'altro.

Riflessioni e corollarii.

Subito che abbiamo potuto accertare il fatto della nessuna azione che il curaro ha sulla contrattilità dei muscoli della vita animale, siamo venuti naturalmente a conghietturare che tale innocuità dovesse estendersi anche al sistema muscolare organico. Tuttavolta sapendo come *Bezold*, *Humboldt* ed altri ritenessero esercitarsi direttamente sul cuore l'azione micidiale di questo veleno, abbiamo creduto necessario di farne speciale argomento di studio, istituendo le sopra riferite esperienze.

È bensì vero che i primi fenomeni del veneficio curarico si manifestano sui muscoli termosistaltici — onde osservasi irregolarità e frequenza nelle pulsazioni cardiache voglia di urinare e di defecare ecc. — ma è pure un fatto non meno vero e da tutti altamente apprezzato quello della sopravvivenza dei moti precordiali, intestinali, uterini ecc., a tutti gli altri fenomeni che caratterizzano la vita degli esseri anche i più elevati. E medesimamente laddove questo resto di vitalità sembrasse estinto, noi possiamo ravvivarlo con qualunque stimolo fisico o chimico: una pennellata di un acido non troppo diluito sulle anse intestinali di un cadavere recente basta a ridestarne i moti peristaltici; galvanizzando direttamente la fibra muscolare cardiaca dei gattini, dei cagnolini, dei rettili morti avvelenati col curaro si ottengono i medesimi risultati come dai muscoli atermosistaltici.

L'azione venefica del curaro fortemente indiziata da principio da varj fenomeni cardiaci e di lesa funzionalità di altri visceri della vita organica, non è al contrario diretta su di essi che di riverbero, cioè per intromissione

del sistema nervoso, — l'irritabilità della fibra muscolare di questi visceri rimanendo intatta. Tale è ancora l'opinione degli insigni professori *L. Traube* ⁽¹⁾, *F. Lussana* ⁽²⁾ e *C. Bernard* ⁽³⁾.

Il curaro non è dunque un veleno muscolare, come non è un veleno del cuore nel senso di *Pelickan*. Il quale, e dappoi *Vulpian*, *Kölliker*, *Bernard* ed altri classificarono *veleni del cuore* l'antiaris toxicaria, il veleno dei rospi, la tanghinia venenifera, la digitale purpurea, i due ellebori nero e verde, e da ultimo il nerium oleander ⁽⁴⁾ per l'azione che hanno di paralizzare direttamente il cuore e la fibra muscolare in generale eslinguendone più o meno la irritabilità o completamente la suscettività del cuore a rispondere all'azione di qualsiasi agente eccitante applicato, tanto in via diretta che indiretta, sui nervi simpatico e par vago, che sono in rapporto coi gangli di questo viscere motore idraulico della circolazione.

Il curaro, lo ripeto, non aggredisce di nessuna maniera l'irritabilità muscolare; e tutto lo prova, cominciando dai fenomeni dell'avvelenamento indiretto o generale per venire a quelli dell'applicazione topica del tossico. Se fosse altrimenti le intestina e gli altri visceri muscolari della vita vegetativa riscaldati nell'acqua non potrebbero riprendere i loro movimenti; il cuoricino palpitante della rana

(1) Vedi le sue belle « Ricerche intorno l'influenza esercitata dal worara sull'attività del cuore » nel *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*; gennajo, 1863.

(2) Op. cit., Lettera terza.

(3) Op. cit., 21. lezione.

(4) *Pelikan* avendo trovata molta analogia tra l'azione del leandro e quella della digitalina, propone di utilizzare questo tossico nelle stesse malattie in cui la terapeutica impiega la digitale purpurea. Nel quale caso converrebbe l'estratto aquoso di leandro preparato con foglie provenienti dai paesi meridionali d'Italia e dell'Africa, perchè preparato con foglie di piante coltivate in Francia è incomparabilmente meno attivo.

cesserebbe appena tuffato nel curaro di battere, mentre al contrario sembra acquistare maggior vita ed energia.

Non credasi però che l'aumentato numero delle rivoluzioni del cuore avulso di alcuni batraci appena immerso nella soluzione aquosa di curaro, dipenda propriamente da una azione qualunque eccitatrice del curaro: l'eccitazione piuttosto io opino con *Polli* doversi attribuire all'ossigeno che l'acqua discioglie naturalmente dall'aria atmosferica, e che permette di considerarla sempre come un'aqua leggermente ossigenata. Tant'è vero che tuffando il cuore della rana nell'aqua pura si ottengono quasi sempre i medesimi effetti rattivanti, e per converso si rallentano ed anche si spengono le pulsazioni immergendolo nell'aqua curarizzata in cui vi sia stata sciolta una piccola quantità di zucchero o di gomma: le quali sostanze coll'impartire un grado maggiore di densità al liquido, agiscono meccanicamente sulle fibre muscolari di questo viscere, diminuendone il numero e la forza dei battiti. Ed a questo riguardo mi riporto interamente a quanto dissero *Humboldt* ⁽¹⁾, *Polli* ⁽²⁾ e *Rovida* ⁽³⁾.

4.^a SERIE:

Azione del curaro sul sangue.

Esperienza 16. — Cavaì dalla giugulare d'un cavallo perfettamente sano e robusto 10 grammi di sangue rice-

(1) *Humboldt* semplicemente coll'immergere il cuore delle rane alternativamente ora nel sangue arterioso, ora nel venoso, otteneva notevolissimi cangiamenti di attività contrattiva.

(2) Vedi gli *Annali di chimica*, vol. XIII, pag. 31, il fasc. di dicembre 1860 e quello di luglio 1864.

(3) « Dell'azione di alcuni liquidi sul cuore della rana ». Ann. univ. di medicina; aprile, 1864.

vendolo in una provetta che conteneva 5 decigr. di soluzione concentrata di curaro. I due liquidi si mescolarono a perfezione e dopo tre ore il sangue presentavasi coagulato come allo stato normale. Il giorno appresso eravi separazione regolare di siero.

Esperienza 17. — Ad un piccolo cane curarizzato e vicino a morire pungo leggermente un'arteriuzza digitale: con molta difficoltà sorte qualche goccia di sangue nero. Praticata la tracheotomia, appena avviata con un soffiutto comune la respirazione artificiale, il sangue sorte dall'arteria ferita a grandi getti, ed è di un bel colore rosso vivace come debb'essere il sangue arterioso naturale.

Esperienza 18. — Esaminai al microscopio di *Plössl* il sangue arterioso e venoso di cavalli, cani, conigli a diversi periodi d'avvelenamento curarico e dopo morti, non che quello delle lucertole e delle rane pure curarizzate. Varii all'infinito queste indagini, valendomi specialmente della soluzione d'idroclorato di soda; sperimentai il metodo di *Velker* per conoscere il numero dei globuli, ma giammai ho potuto scoprire nemmeno la più lieve alterazione, nè quantitativa nè qualitativa, negli elementi istologici del fluido sanguigno.

Conclusioni.

Contrariamente a quanto asserirono Gumilla, Don Ulloa, De la Condamine, ed in parte anche Fontana e Polli, il curaro non agisce di nessuna maniera nè sulle attitudini chimiche, nè sulle proprietà fisiologiche, nè sui caratteri fisici ed istologici del sangue.

5.^a SERIE.

Azione del curaro sul sistema nervoso.

L'azione del curaro essendo diretta sul sistema nervoso è ovvio immaginare che essa dovrà manifestarsi subito con disturbi e squilibrij imponenti nelle principali funzioni della vita.

Gli effetti del curaro sui mammiferi si possono dividere in *locali* e *generalì*.

I fenomeni locali sono di poca importanza e variano a seconda del modo d'introduzione del veleno nell'organismo. I metodi che tuttavia determinano fenomeni di qualche interesse sono l'*ipodermico* e l'*endermico*.

Il curaro introdotto nel cellulare sottodermico allo stato tanto solido che liquido produce in breve tempo una elevazione della cute in corrispondenza al punto d'innesto con aumento di calore e legger rossore (apprezzabile soltanto negli animali a pelle bianca). Dopo qualche ora la tumefazione si fa dolente, crepitante, a superficie nodosa, perdurando in questo stato due o tre giorni: In capo ai quali, se l'inoculazione fu eseguita colla siringa di Pravaz, il tumoretto decresce insensibilmente e tutto sparisce dopo 4 o 5 giorni; se invece il veleno venne introdotto solido formasi un piccolo ascesso, la ferita suppara e la guarigione perfetta non avviene prima di un mese.

Il curaro applicato endermicamente produce vivo bruciore, ma istantaneo, passeggero; la piaga prende un colore più scuro e si fa asciutta.

I signori dottori *Augusto Voisin* medico dell'Ospizio di Bicêtre, ed *Enrico Liouville* interno degli ospitali di Parigi, osservarono nell'uomo i seguenti fenomeni locali (*):

(*) Le ricerche e le esperienze sul curaro fatte dai nominati due medici francesi, comprendono la dosologia, le vie d'introduzione, le proprietà fisiologiche e terapeutiche, seguite da considerazioni

La pelle corrispondente al punto d'innesto si alza a mo' di tumoretto bianco-roseo, cosperso di gallozzole cou-simili a quelle che produce il tocco dell'ortica, contornato da un'aureola più o meno estesa di color rosso, che momentaneamente scompare alla pressione. Le papule dopo qualche ora spariscono; ma il rossore persiste, aumenta il calore ed il tumore prende un'aspetto flemmonoso con intassamento sotto-cutaneo.

A seconda che le soluzioni curariche sono o no filtrate, nascono fenomeni diversi; — nel primo caso il rossore della pelle, l'ostruzione sotto-cutanea, l'elevazione di temperatura non durano che poche ore o tutt'al più qualche giorno: nel caso contrario gli effetti persistono e la tumefazione al termine di qualche settimana, o finisce per trasformarsi in un nodo (*noyau*) fibroso ancora più persistente, oppure passa a suppurazione. Infine trascorsi

pratiche e medico-legali. Sgraziatamente però questo colossale lavoro non è ancora comparso alla luce, ed è giocoforza per ora accontentarci di un piccolo articolo pubblicato dai medesimi nella *Gazette hebdomadaire* (riprodotto nei N. 34 e 40 dell'*Abeille Médicale*, 1866) e negli *Annales d'Hygiène publique et de médecine légale*; juillet, 1866. (a)

(a) Mentre stava correggendo le bozze di stampa di queste pagine, l'amico mio dott. Dell'Acqua facevami pervenire, per squisita di lui cortesia, il fascicolo di marzo e aprile 1867 del *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie* ecc; ove trovasi inserita una Memoria del sig. dott. Voisin e Lionville intitolata: « Recherches et expériences sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques du curare ». — Questo lavoro è per la massima parte la pura e semplice riproduzione dei medesimi loro scritti anteriormente pubblicati e da me già accennati. Ciò che vi è di nuovo è una nota col titolo: « Du prolapsus des paupières supérieures, des troubles de la vision, de la diplopie et de l'hypnotisme produits par le curare », comunicata dal prof. Robin all'*Académie des sciences* nella seduta del giorno 21 gennaio 1867 (Vedi *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, t. LXIV, janvier, n. 3), nella quale è stata circosanzialmente la storia di quattro casi clinici in cui il curaro produsse gli indicati fenomeni. — Questa nota non è del tutto destituita d'interesse, e noi ci proponiamo di farla meglio conoscere ai lettori di qualche nostro giornale con un articolo bibliografico.

alcuni mesi la pelle delle regioni iniettate diviene sede di una desquamazione furforacea in *forma di cerchio* (*).

Qualche volta la tumefazione dei gangli sopra-epitroclici e ascellari complica questo stato di flemmasia.

Col metodo endermico (vescicatorio) il curaro produce dolore vivissimo e pulsante, aumento di temperatura e qualche volta eritema periferico.

Circa gli effetti generali, alla sindrome cioè che caratterizza l'avvelenamento curarico nelle differenti classi di animali, io ritengo di averla esposta con sufficiente chiarezza nelle antecedenti mie *letture*; oltracciò essa trovavasi minutamente tratteggiata anche nel mio primo lavoro. — Permettetemi piuttosto di sottoporre al sapiente vostro giudizio il nitido quanto vivace e veritiero quadro che del beneficio curarico penneleggiava il nostro Lussana:

..... « L'animale si sente d'improvviso mancare la obbedienza dell'apparecchio motore agli ordini della sua volontà, in un tratto ristà lì come smarrito dell'improvviso suo torpore, dal quale si sforza di togliersi, specialmente quando venga minacciato ed avvicinato. Ed allora dimostra di ben comprendere ancora, e vuol fuggire; ma cade nello stesso atto del suo tentativo. Guarda li oggetti, le persone; segue coll'occhio finchè può, i loro movimenti, tentenna il capo, — ma invano! il suo corpo giace senza movimento. Appena qualche tremito risponde alla sua volontà; i movimenti carfologici e que' moti come di brancicamento, sono pure l'ultima reliquia di eccitabilità motrice che va interrompendosi ed estinguendosi. Quei tremori degli arti, quelle passeggere scosse del capo e della coda sono

(*) Il dott. *Gherini* a questo riguardo riferisce, che in quella parte stessa dove si iniettava il liquido curarizzato, il paziente avvertiva in sul subito e per alcuni giorni anche dappoi un senso molesto alla minima pressione. *Nessuna puntura suppurò, nè tempo si fece rossa.* — Vedi l'*Appendice psichiatrica* della Gazz. Med. Lomb. 3 febr. 1862 e *Annali di Chimica* fasc. 3. 1862.

l'ultima espressione della fuggente eccitabilità, la quale lascia ancora ad intervalli e leggermente telegrafare qualche influenza volontaria sui muscoli.

Avvi un momento, in cui, sotto all'attossicamento non mortale, appare ben evidente ed interessante l'estinguersi della innervazione centrifuga volontaria, intantochè rimangono integre affatto la intelligenza e la sensibilità. In tale stato l'animale prostrato e impotente, abbandonato per terra, tenta difendersi col becco e coi denti, guarda e cogli occhi accompagna i nostri moti e le nostre minacce, muove alquanto il capo e la coda, — ma null'altro.

Sono generalmente i nervi *volontarij* che restano avvelenati dal curaro; e per eccellenza i moti volontarij sono quelli che per primi cessano dal rispondere alla dileguantesi innervazione centrifuga (eccitabilità). La voce, come movimento per eccellenza volontario, comincia ad estinguersi, fin sulle belle prime, va man mano affiocandosi, ed è tutta estinta quando invade il pieno attossicamento. Allora la stazione, la locomozione non sono più possibili; l'animale crede e vuole e tenta di saltare, di camminare, — ma il suo volere non è più trasmesso all'apparecchio motore; — nel momento stesso che si prova a camminare, cade, poi non sa più rialzarsi; diventa man mano paralitico in tutto il corpo. Anche i movimenti respiratorj cessano man mano dal ricevere la influenza eccitatrice della innervazione, e la respirazione diviene affievolita, celere dapprima, poi lenta, difficile, diaframmatica, asfittica, siccome avverrebbe pel taglio dei vaghi. Ultima a perdersi è la eccitabilità riflessa delle palpebre e dello sfintere.

Sembra che i diversi movimenti vadano perdendosi nell'ordine seguente:

1. Voce
2. Moti del capo,
3. » della coda,
4. » degli arti anteriori e dei posteriori.

5. Moti respiratorj

6. » riflessi. »

In quanto a me un solo rimarco mi permetterò di fare al Lussana, e questo è relativo all'*ordine* col quale egli fa procedere la paralisi innscolare. Convengo che la voce è la prima a perdersi; non però i moti della coda e quelli inerenti a certi muscoli della testa, che sono, al contrario, degli ultimi. — Dalle mie osservazioni, ripetute le cento volte, risulta che la paralisi comincia coll'abolizione:

- 1.^o dei movimenti degli arti anteriori,
- 2.^o » della voce,
- 3.^o » del collo e della testa,
- 4.^o » degli arti posteriori,
- 5.^o » del globo dell'occhio,
- 6.^o » della coda e respiratorj,
- 7.^o » riflessi (1).

Finalmente riguardo la fenomenologia generale che emerge dall'amministrazione del curaro nella specie umana, non posso fare di meglio che esporvi fedelmente ciò che osservarono i sopracitati dottori *Voisin e Liouville* sugli ammalati d'epilessia sottoposti alla cura di questo farmaco.

Gli Autori dividono i fenomeni in *ordinari e intensi*:

1.^o I *Fenomeni generati ordinari* consistono principalmente in effetti sulla circolazione: le pulsazioni aumentano di forza e di frequenza, e per qualche ora si fanno *dicrote*. Alcune volte si producono dei sudori, la temperatura ascellare aumenta da 1 a 2 gradi al più, ed il numero delle inspirazioni da 4 a 8 al massimo; la secrezione urinaria aumenta, l'orina è chiara e contiene dello zucchero.

(1) Non parlo qui dei movimenti muscolari involontari governati dal gran sinapatico; i nervi cistici, vaso-motori, secretori, ecc., sono i primi, pare, a risentire l'azione venefica del curaro.

2.° I *fenomeni generali intensi* sono quelli proprj della *febbre* con tutti i suoi caratteri, cioè perturbazione di circolo, di respiro, di calorificazione e di motilità; ipersecrezioni; sintomi di lese facoltà cerebrali e visive.

Gli ammalati vengono sorpresi ad un tratto da violenti brividi di freddo accompagnati dal noto fenomeno conosciuto col nome di *pelle da cappone* (chair de poule), da sbattimento di denti, da tremori e convulsioni di tutto il corpo; — ben tosto susseguono: polsi piccolissimi e accelerati, ansietà, respirazione sospirosa, aumento di calore alle ascelle, e, in un caso, diplopia.

La motilità rapidamente diminuisce o totalmente si estingue nelle membra inferiori: gli ammalati più non possono tenersi in equilibrio, nè coordinare i loro movimenti; qualche volta sono impossibilitati a muovere le gambe e mettersi a sedere. Una gran sete, una intensa cefalalgia ed un bisogno profondo di dormire, qualche volta *diuresi*, s'aggiungono a questi primi fenomeni.

Alla sensazione del freddo succede un' aumento di calore alla pelle; frequenza, ampiezza e dicrotismo del polso; rossore del corpo e principalmente della faccia e delle orecchie; iniezione delle congiuntive dell'occhio, e finalmente profuso sudore.

La paralisi delle estremità è di breve durata (un quarto d'ora ad un ora al più).

Durante questi fenomeni la secrezione orinaria aumenta notevolmente; l'analisi chimica vi scopre dello zucchero e le esperienze fisiologiche accusano la presenza del curaro, la cui eliminazione sembra operarsi nel termine di 20 ore.

La durata della *febbre* varia a seconda della dose propinata del rimedio; qualche volta persiste cinque o sei giorni, ma poi poco a poco diminuisce d'intensità e cessa interamente.

Da quanto fin qui ho riferito semplicemente sui feno-

meni generali esterni provocati dal curaro nell'organismo umano e dei bruti, potrebbesi già diagnosticare con sicurezza una *grave lesione delle proprietà motrici dei nervi*. Noi infatti abbiamo ripetutamente affermato che l'azione del curaro è di paralizzare il sistema nervoso motore, e che a *Bernard* deve il merito d'aver per il primo dimostrato teoricamente e sperimentalmente questa verità. Quale prova più convincente, quale dimostrazione più splendida possiamo noi invocare in conferma di ciò, di quella dell'avvelenamento così detto *parziale* — una metà del corpo di un animale, un arto, un solo muscolo perfino attossicato — in cui stimolando di qualsiasi maniera la regione colpita da veneficio, essa *non risponde ma trasmette l'eccitazione* mediante il sistema nerveo alle altre parti del corpo rimaste illese e ne provoca fremiti e sussulti muscolari?

La famosa esperienza di *Bernard* della rana avvelenata nel treno anteriore che gettata nell'acqua nuota colle zampe posteriori spingendo innanzi come massa morta il proprio corpo; e l'altra pure della rana curarizzata soltanto nella regione anteriore previa allacciatura dei vasi del treno posteriore per cui galvanizzati i nervi di quella, l'eccitazione, non avvertita in sito, è trasmessa pei nervi lombari lasciati liberi ai nervi delle parti posteriori, i di cui muscoli entrano in vivissime ed energiche contrazioni. E medesimamente quella di *Vulpian*, che sostituisce all'eccitante fisico *elettrico* l'eccitante fisiologico *stricnina*, avvelenando cioè la metà anteriore della rana, unita alla posteriore solamente pei nervi, col curaro, e questa con un sale stricnico; — e l'altra ancora di *Kölliker* circoscritta ad un solo membro o ad un solo muscolo, furono tutte quante ripetute da tutti quei fisiologi che hanno potuto avere tra le mani un briciolo di curaro. Ed il fatto annunciato la prima volta da *Bernard* venne generalmente riconosciuto e riconfermato, quantunque da alcuni insigni ricevesse una ben diversa interpretazione.

Voi conoscete le obbiezioni mosse a questo riguardo da *Pelikan*, *Buisson*, *Fünke*, *Martin-Magron*, *Eckardt* ed altri molli, — io ne tenni parola al Capo 2.º Parte 2.ª di questo lavoro. Ora dovette sapere, o Signori, che lo stesso *Vulpian* si è schierato fra gli oppositori di *Bernard* dichiarando in una sua lezione di fisiologia comparata del sistema nervoso detta nel 1864 al Museo di storia naturale, che il curaro non ha alcuna azione sulla proprietà motrice dei nervi nè tampoco sulla sensibilità ⁽¹⁾!

Signori, io non soglio fare questione di nomi — la verità anzitutto. Qui *Bernard*, su questo terreno, per me è e deve essere *intangibile*, e ben volentieri ne assumo, per quello che posso, la difesa. Se non toccassi nella mia critica de' suoi difetti e de' suoi meriti si 'avrebbe il diritto di dirmi o libellista o adulatore; ed io non sono nè l'uno nè l'altro.

Se riandiamo la storia fisiologica del sistema nervoso troviamo, che *Erasistrato* già ammetteva due sorta di nervi, gli uni sensitivi provenienti dalle meningi (1), gli altri motori che faceva derivare dal cervello e cervelletto. Poi *Galeno* che classificò i nervi in tre specie; 1.º nervi *duri* destinati al movimento; 2.º nervi *molli*, incaricati delle sensazioni; 3.º nervi *misti* con facoltà motrice e sensibile. *Boerhaave* e *Willis* furono partigiani fedeli di *Galeno*, ma non *Haller* che li trattò come visionarj. Venne in seguito *Lamarck*, il quale suppose l'esistenza di nervi speciali destinati alla sensibilità e di altri destinati al movimento. Nel 1809 *Walker* richiamò l'attenzione sulle proprietà diverse delle radici anteriori dei nervi spinali da quelle delle radici posteriori, attribuendo alle prime la sensibilità, alle seconde il movimento. A *Carlo Bell* volsi accordare il merito d'aver raddrizzata la questione posta da *Walker* in senso inverso; ma a *Magendie* devesi realmente attri-

(1) *Revue*, ecc. première année; 1863-64.

buire questa immortale scoperta. — Comunque si sia è da qualche tempo entrato nella scienza come dogma, come massima vera, come principio di grande generalità e di verità evidente e provata, la credenza che i nervi provenienti dalle radici e dai fasci posteriori della midolla spinale presiedono alla sensibilità e quelli che nascono dai cordoni anteriori godono proprietà motrici. Tuttavia Vulplan domanda se la sensibilità e la motricità sono *veramente* due proprietà distinte, se i nervi del senso differiscono *sostanzialmente* da quelli che sono conduttori delle eccitazioni motrici Là per là egli ammette la differenza che gli uni conducono al centro le sensazioni ricevute mentre gli altri trasmettono alla periferia le eccitazioni motrici, ma è una differenza di *funzione* e non di *proprietà* ! ?

La *motricità* e la *sensibilità* per Vulplan sono semplici indicazioni del risultato di eccitamenti diversi sui nervi: questi sono sensibili per ciò che producono una modificazione nella massa; sono motori perchè, dopo essere stati eccitati in via sperimentale o per influsso cerebrale, determinano la contrazione dei muscoli, — e questo è ciò che caratterizza la *funzione*. La *proprietà* invece è l'attività immutabile di un organo considerata all'infuori del risultato ottenuto: un muscolo toccato si contrae — ecco la proprietà, cioè quello che gli appartiene *in proprio*. Insomma il risultato ottenuto è la funzione, e questo varia all'infinito; mentre la proprietà non cangia e risiede nell'organo.

Ora, pei nervi i risultati che si ottengono sono diversi, ma hanno una proprietà e un modo d'attività costante. La sensibilità dev'essere considerata come un risultato ottenuto, come una *funzione*; essa producesi all'infuori del nervo. Lo stesso avviene della motricità: dessa fa contrarre il muscolo alla stessa maniera che il muscolo fa muovere l'ossa; dunque anche la motricità non è che una semplice funzione.

La proprietà fisiologica speciale della fibra nervea sensibile è l'attitudine a modificarsi sotto l'influenza dell'eccitazione ricevuta. Quella della fibra nervosa motrice è egualmente un modo d'attività tutt'a fatto indipendente dall'azione eccitante e dalla contrazione prodotta, cioè dell'effetto, ed insita nella stessa fibra. Così le proprietà delle une debbonsi ritenere eguali, o per lo menò assai analoghe a quelle delle altre; e *Vulpian* non trova alcun inconveniente a designarle con un solo e medesimo nome. Non volle però chiamarle col nome di *eccitabilità*, perchè è questa una proprietà vitale comune a tutti gli elementi anatomici: se la parola *nevreretismo* fosse più eufonica avrebbe potuto servire abbastanza bene; così diede la preferenza a quella di *nevrilità* proposta da *Lewes*.

Comprenderete quindi facilmente, o Signori, come ammettendo una sola sorta di fibre nervee, confondendo in una sola e medesima proprietà le due funzioni motrice e sensibile, debbasi necessariamente ritenere il curaro inoffensivo al sistema nervoso motore, dacchè lo è realmente pel sensitivo... Onde *Vulpian* giudica che l'ufficio di questo veleno è di interrompere semplicemente le fisiologiche relazioni tra la fibra nervosa e la muscolare, producendo molto probabilmente un'alterazione alla *placca terminale granulosa*, tanto più che anche *Funke* trovò che le fibre nervose, non eccettuate le motrici, non perdono nella curarizzazione della loro forza *elettro-motoria*. » Le curare, egli dice, empêche l'excitation des fibres motrices de se communiquer aux fibres musculaire, mais il ne détruit en rien la propriété physiologique des nerfs.... la *neurilité* des fibres sensitives et celle des fibres motrices est la même, et par suite il est à peu près certain qu'aucune substance, qu'aucun agent ne peut abolir cette neurilité dans une catégorie de fibres (les fibres motrices, par exemple) et la laisser intacte dans une autre catégorie ».

Come ognun vede sono queste più che altro, sottili-

gliezze ridevoli, vani contorcimenti di parole per esprimere in modo diverso quello che fu press'a poco da altri già detto; è un bisogno naturale che provano taluni quando vogliono trattare un argomento macero e ritrito. Tant'è vero che alla perfine Vulpian viene poi ad ammettere con Bernard l'abolizione della motricità nervosa nell'avvelenamento curarico! Chiamisi poi questa motricità col nome di *proprietà* o di *funzione*, fa perfettamente lo stesso; sono questioni di parole; il fatto resta, e lo prova la paralisi nervosa del movimento.

D'altronde non indifferenti ragioni istologiche militano in favore di Bernard. La costituzione anatomica infatti dei nervi della sensibilità, sebbene analoga a quella dei nervi motori per tre elementi *guaina* (periuervo o guaina di Schwann), *sostanza midollare* (midolla nervosa interposta o mielina) e *cylinder — axis* (cilindro dell'asse o filamento assile; elemento conduttore essenziale dell'influenza nervosa), facilmente si distingue per la presenza del ganglio intervertebrale, per la maggior sottigliezza dei tubi nervosi ed il minor diametro delle cellule. Arroggi che le cellule motrici sono generalmente triangolari, mentre quelle della sensibilità hanno forme diverse. — Infine le fibre nervose sensibili differiscono dalle motrici per il loro modo di terminazione: le prime vanno a finire nei *corpuscoli del tatto* (Meissner e Wagner), nei *corpuscoli di Pacini*, in quelli di *Krause* e formano la *rete periferica* di *Jacobowitzsch* e *Beale*; tutti poi conoscono il *tipo teorico* della terminazione dei nervi *specifici* dei sensi: le seconde invece terminano nella fibra muscolare, la guaina congiuntiva perdendosi nel sarcolemma ed il filamento assile penetrando nella fibra muscolare ove termina in estremità affilata (*Kölliker*) o rampollata (*Krause*) o più propriamente in placche granellite soffuse sulla sostanza muscolare (*Rouget*), chiamate *placche terminali dei nervi motori*.

Ma di ciò basta, chè troppe parole vi abbiamo già

speso d'intorno, e crediamo di avere messo abbastanza in rilievo la *speciosità* degli argomenti di cui si valse Vulpian per contrastare le chiarite verità. — Ora noi dobbiamo occuparci di eliminare dalla scienza il dubbio da taluni introdotto che il curaro, oltre di spegnere l'*eccitabilità* dei nervi, potesse influire in altra maniera sul sistema nervoso. Parleremo dopo brevemente sulla marcia progressiva tenuta dalla paralisi curarica.

Brodie, Virchow, Munter ed alcuni altri ebbero ad asserire che l'avvelenamento curarico esordisce negli animali superiori con sbalordimento, stupefazione e perdita delle facoltà intellettuali ed istintive! Questi insigni furono tratti in errore chi sa da quale inganno... dappoiché nulla abbiamo osservato, e con noi cento altri sperimentatori, che potesse anche da lontano far sospettare il più piccolo conturbamento nelle facoltà cerebrali. Vedete il cane sotto l'azione del curaro come si mostra costantemente presente a sè stesso; come l'atteggiarsi della fisionomia accenni la coscienza che ha del pericolo che lo minaccia; e quanta espressione ei mette negli sguardi che rivolge alle persone che gli stanno d'intorno; e quanta angoscia egli dinota provare allorchè si vede e si sente da tutti e dalle proprie forze abbandonato...! Che se appena lo avvicinate e lo accarezzate, subito vedete in lui rinascere la speranza accusata dal lento roteare del globo dell'occhio e dai pochi movimenti della coda, i soli organi nei di coi nervi perdura un resto, l'ultima reliquia di eccitabilità! Che se per avventura l'animale supera l'avvelenamento, se ritorna in vita dopo avere sè stesso assistito alla propria agonia e provati gli spasimi della morte, non sa più contenersi dalla gioia, corre, salta, abbaja, vi lambe le mani — e tutto questo *subito, nello stesso momento che le forze ritornano e che riesce rialzarsi* (!) — Ciò dunque basta

(!) L'allegrezza che dimostra il cane quando rinviene dall'avve-

a sgannare chiunque non sia affatto digiuno di conoscenze tossicologiche e fisiologiche sulla pretesa azione del curaro sugli organi cerebrali e sui sensi.

Medesimamente dobbiamo abjurare l'opinione calorosamente sostenuta da *Alberto Bezdold*, il quale ha cercato di dimostrare che il curaro agisce in modo speciale sul centro nervoso rachidiano e sui nervi sensibili. Colui che ancora si trovasse in qualche incertezza osservi bene un animale *parzialmente* curarizzato, veda con quanta facilità e prontezza si possono determinare movimenti riflessi energici nelle parti preservate agendo su quelle che hanno subito l'azione del curaro e sul midollo spinale, e basterà per rinfrancarsi interamente.

Köl liker disse che *il curaro non influisce sulle proprietà dei tronchi nervosi*. — È questa un'altra verità messa oggidì in piena luce da illustri fisiologi e dallo stesso *Bernard*; il quale, come ognun sa, l'aveva intraveduta fino da quando eseguì l'applaudita esperienza da cui trasse argomento per giudicare che « *l'azione tossica del curaro s'esercita sulle parti periferiche del sistema nervoso motore e non sulle centrali* ». L'esperimento è molto semplice, assai facile e concludentissimo; noi l'abbiamo le molte volte ripetuto con esito sempre fortunato:

Si levano i due muscoli *gemelli* col rispettivo tronco nervoso delle zampe di una robusta rana al momento decapitata. In un vetro d'orologio in cui è disposta una soluzione di curaro vi s'immerge il tronco nervoso d'uno di questi muscoli; in altro vetro similmente preparato immersi invece il muscolo lasciando il nervo fuori dal

lenamento curarico è già argomento sufficiente a provare, che la morte procurata da questa droga è tutt'altro che *dolce e tranquilla* come disse *Humboldt*. Del resto morire d'asfissia pregustando lentamente tutte le delizie dell'agonia col cervello che funziona egregiamente fino all'ultimo, io credo debba essere una cosa niente affatto piacevole!

liquido. L'eccitazione galvanica portata sul nervo bagnato di curaro determina forti contrazioni muscolari; il medesimo stimolo portato sul nervo il cui muscolo trovasi in immediato contatto col veleno, rimane senza effetto.

In quale senso poi si estingue detta eccitabilità dei nervi sotto la potenza venefica del curaro?

Era parso a me — e molti fisiologi furon medesimamente tratti in inganno, e prima di tutti *Bernard* — che la proprietà motrice dei nervi si estinguesse dai filamenti terminali verso il tronco. Ne pareva una prova irrefragabile, non tanto quella fornita dalla suesposta esperienza — dacchè noi sappiamo che i veleni in genere non possono agire se non trasportati dal sangue a contatto degli elementi organici ⁽¹⁾ — quanto l'altra dell'*avvelenamento parziale* (rana curarizzata dopo l'allacciatura dell'arteria crurale d'una estremità i di cui muscoli rispondano egregiamente alla galvanizzazione dei tronchi nervosi) in cui avvì paralisi del sistema nerveo motore ovunque il sangue avvelenato può circolare liberamente e nessuna lesione di esso laddove il sangue non può affluire, sebbene i relativi filamenti nervosi avessero potuto risentirne per l'estremità centrale in continuità di rapporti anatomici col midollo spinale. — Ma al contrario le mie ultime esperienze hanno dimostrato che anche nella curarizzazione i nervi motori perdono la loro eccitabilità dal centro alla periferia come nella morte fisiologica.

Infatti i muscoli della rana curarizzata che più non rispondono alla galvanizzazione della midolla spinale, entrano in contrazione allorchè lo stimolo elettrico è portato direttamente sulle radici dei nervi lombari; e quando i muscoli tacciono alla galvanizzazione dei nervi lombari, tal-

(1) Il quale fatto trova una riprova ed una riconferma nell'esito negativo che ebbero le applicazioni eseguite per nostra mano di enorme dose di curaro immediatamente sugli emisferi cerebrali del cane denudati dalle meningi e sul tronco ischiatico.

volta si provocano ancora energiche contrazioni dell'arto galvanizzando il sciatico, e via via di seguito. Dunque sebbene il nervo motore riceve l'influenza venefica del curaro per la sua estremità periferica, tuttavia è per l'estremità centrale ch'egli comincia perdere le sue proprietà. E questo vero fu arditamente proclamato la prima volta in Italia, se non erro, nel 1862 dal nostro *Errico De Renzi*; — ora anche *Kölliker* e *Bernard* vi fecero piena adesione.

Intanto dal fin qui detto parmi si possa conchiudere:

- 1.° che il curaro agisce sui nervi dei muscoli;
- 2.° che non ha azione alcuna sui nervi sensibili;
- 3.° che non affetta i centri nervosi, nè tampoco i nervi specifici dei sensi;
- 4.° che la sua azione tossica si esercita sulle parti periferiche del sistema nervoso motore;
- 5.° che però la paralisi curarica colpisce prima l'estremità midollare di questi nervi, e man mano si estende per il tronco fino a quella muscolare.

CAPO XV.

Azione intima del curaro e meccanismo della morte.

Volendo spingere lo sguardo nostro a traverso i fenomeni che suscita il veneficio curarico per indagarne l'azione intima sull'elemento nerveo-motore, ci troviamo, quasi senza avvedercene, a dover studiare ed analizzare anatomicamente e fisiologicamente il *mezzo ambiente interno* quale suprema ed assoluta condizione di vita o di morte dell'*organismo elementare*.

La morte avviene per effetto di svariate cause atte a produrre una *lesione organica*: quando non si riscontrano alterazioni nella materia, a vece d'incolparne l'insufficienza dei nostri mezzi attuali d'investigazione, si attribuisce la cessazione della vita alla scomparsa della forza vitale, ossia ad una *lesione dinamica*. Pur troppo vi sono ancora oggidì molti medici che non sanno parlar d'altro che di forza vitale... parola vuota di senso, buona tutt'al più a mascherare la propria ignoranza. Una forza non è che il rapporto o la relazione tra una causa e l'effetto che essa produce; in qual modo dunque potrebbe venir lesa? È assurdo, ridicolo il supporre una lesione di ciò che non esiste, e, come ben dice *Bernard*, è questa un'idea tutt'affatto contraria al progresso delle scienze, chè soddisfacendo apparentemente lo spirito, impedisce di cercarne la vera soluzione.

La lesione organica capace di produrre la morte può trovarsi così nel mezzo che circonda l'elemento anatomico come nella tessitura propria dell'elemento stesso. Da qualche tempo si va studiando la maniera di determinare le alterazioni microscopiche che risultano dai diversi avvelenamenti: *Roudanowski* ha constatato nell'avvelenamento coll'oppio che la midolla nervosa che avvolge il *cylinder axis* è sempre lucente. Anche l'avvelenamento prodotto dalla nicotina diede luogo a qualche rimarco interessante; ma per quanto si studiasse e s'investigasse dai più celebri micrografi all'intento di scoprire quale fosse l'alterazione organica che il tessuto nerveo subisce nel veneficio curarico, nulla finora sappiamo di certo ⁽¹⁾. Ond'è che *Bernard* riflettendo anche al fatto che in questo avvelenamento i nervi motori conservano per qualche tempo intatte le loro

(1) Parve a *Trinchen* d'aver veduto qualche cosa di particolare nelle placche terminali dei nervi motori negli animali curarizzati; però fino a questo momento non seppe precisarne la natura, nè tampoco indicarne i caratteri generali.

proprietà fisiologiche ed elettrotoniche, e considerando che molti degli animali gravemente avvelenati pouno essere richiamati in vita, è inclinato a credere che il curaro operi sul *mezzo* e non sull'*elemento*. Infatti purificando il mezzo — ridonandogli le sue proprietà normali colla respirazione artificiale — vien reso anche all'*elemento* istologico la sua pristina attività; l'*organismo elementare* non è che assopito sotto l'influenza delle *condizioni ambientali*; modificate le quali esso si risveglia e ricomincia a funzionare.

Ma il *mezzo* è parte del sangue, e noi sappiamo che le osservazioni microscopiche le più accurate nulla svelarono di anormale anche negli elementi anatomici di questo fluido. Potrebbe si supporre una alterazione chimica del sangue, un cangiamento quantitativo o qualitativo della fibrina o dell'albumina o di altro principio; oppure anche la formazione di un nuovo principio (1); e allora solamente l'analisi chimica saprebbe decidere la questione, — operazione estremamente delicata e forse impossibile nello stato attuale della scienza.

Un'ultimo argomento, favorevole se vuoi si a questa ipotesi, — è quello che un nervo motore può essere vivo ed obbedire alla volontà dell'animale sebbene incapace di reagire sotto l'influenza dell'irritazione elettrica. Fin'ora

(1) Un esempio di questo modo d'azione tossica l'abbiamo nell'ossido di carbonio a contatto dei globuli del sangue. È noto che i globuli sanguigni sono in gran parte costituiti da una particolare materia — l'*emato-globulina* — capace di assorbire ed esalare quantità diverse d'ossigeno o d'acido carbonico, servendo di questa maniera di veicolo all'ossigeno atmosferico destinato alla respirazione muscolare. Ora l'ossido di carbonio forma coll'*emato-globulina* una combinazione ben definita e stabile, che in certo qual modo mummifica i globuli del sangue e li rende improprij al compimento delle loro funzioni respiratorie. — Questa combinazione particolare è stata isolata recentemente dal chimico *Hope-Scyler* in Germania.

si è sempre ritenuto che il nervo motore insensibile alla galvanizzazione fosse definitivamente morto; ma recenti osservazioni ed esperienze fatte sull'uomo e sugli animali mostrarono il contrario. Nella paralisi saturnina, a cagion d'esempio, quando l'ammalato è prossimo alla guarigione comincia a muovere volontariamente i muscoli prima che lo stimolo elettrico diretto sui nervi motori sia capace di provocare la più piccola reazione — Dunque anche i nervi motori degli animali curarizzati insensibili all'influenza dell'irritazione elettrica potrebbero non essere ancora spenti....

Faccio per altro osservare che in questo beneficio l'animale non può muovere le sue membra nè per volontà propria nè per azione riflessa, ancorachè tali influenze si esercitassero sopra parti preservate dall'azione tossica: la qual cosa prova che la volontà dell'animale è ancora attiva, mentre il nervo motore è realmente *fisiologicamente* morto.

Alcuni sperimentatori, fra i quali *Kölliker*, pretesero, come ho già fatto notare, che il curaro non distruggesse le proprietà vitali dei nervi motori, basandosi sul fatto che detti nervi negli animali appena morti sotto l'influenza curarica sono ancora eccitabili all'azione elettrica. Ciò è perfettamente vero quando avvelenasi *lentamente*, cioè con debole dose di curaro, un animale qualsisia, meglio un grosso animale: ma se questo è piccolo e la dose del veleno è alta, i di lui nervi resteranno all'istante muti a qualunque eccitamento.

La persistenza dell'irritabilità elettrica dei nervi motori negli animali curarizzati è un fenomeno perfettamente fisiologico, è l'estinzione cioè della eccitabilità dal centro alla periferia come nella morte naturale o per dissanguamento. *Bernard* ha dichiarato: che nel beneficio curarico l'azione riflessa e volontaria sono le prime a cessare, poichè i nervi volontari e sensibili non possono più, a

un dato punto, agire nella midolla sui nervi motori. Infatti nello stato normale i nervi motori sono *attaccati* (*accrochés*) nella midolla ai nervi volontari ed ai nervi sensibili, i quali agiscono sopra di essi per azione diretta o per azione riflessa; — ora, il primo effetto del curaro è quello di *staccare* (*décrocher*) i nervi motori dai nervi sensibili e volontari; poi l'azione venefica si propaga fino alla loro estremità periferica. — L'ipotesi per vero dire, è espressa con una forma alquanto grossolana e lascia molto a desiderare; nonostante, in mancanza di meglio, non dobbiamo rigettarla del tutto. Così noi possiamo considerare l'avvelenamento curarico diviso in due tempi:

1.° separazione *fisiologica* dei nervi motori dagli altri nervi e dai centri nervosi;

2.° paralisi progressiva centrifuga dei medesimi nervi motori.

Ore bene, subito che il veneficio ha raggiunto completamente il primo tempo è naturalissimo che l'influenza volontaria e le azioni riflesse non possano più trasmettersi ai muscoli, sebbene l'eccitazione elettrica dei nervi possa farli entrare in contrazione; e l'eccitabilità dei nervi motori spegnendosi gradatamente dall'estremità centrale alla periferica, la galvanizzazione delle radici di uno di questi nervi potrà non dare reazione di sorta, mentre il medesimo eccitamento portato sul tronco provocherà energiche contrazioni muscolari.

Però questi due tempi non si disegnano spiccatamente che nel veneficio lento. Eccone la prova:

Esperienza 19. — 1 agosto 1865. — Curarizzo due cani di eguale grandezza, l'uno con una dose strettamente necessaria a produrre la morte, l'altro con una dose doppia.

Appena manifestasi la paralisi galvanizzo lo sciatico — messo previamente alla scoperta — ed ottengo forti contrazioni muscolari tanto sull'uno che sull'altro cane. —

Quello che ha ricevuto una dose doppia di veleno muore in 25 minuti, ed ha tutti quanti i nervi ineccitabili. L'altro muore dopo un'ora, e l'applicazione elettrica alle ultime diramazioni principali dello sciatico determina ancora convulsioni nei muscoli.

Ciò spiega l'apparente contraddizione in cui caddero diversi sperimentatori, tra i quali Pelikan e Bernard, per citare questi due soli. Il primo operava su grossi mammiferi, e non oltrepassava mai la dose di veleno strettamente necessaria per ucciderli: il secondo invece agiva sopra uccelli e rane — animali comparativamente troppo piccoli e sensibilissimi all'azione del curaro. In tal modo questi due valenti e sottili osservatori non facevano che rendere omaggio alla verità opponendosi l'uno all'altro coi risultati delle loro esperienze: tutti e due avevano perfettamente ragione — il primo argomentando sui fatti che emergono dall'avvelenamento *lento*; l'altro trincerandosi dietro le chiare e solide risultanze del *rapido* veneficio...

Non dobbiamo però confondere l'eccitabilità nervosa colle proprietà elettrotoniche; i nervi ponno avere interamente perduta la propria eccitabilità e nulladimeno conservare intatto l'elettrotonicismo. Questo fenomeno è stato rilevato e studiato con molta cura da *Pelikan*, *Funke* ed altri; ma *Bernard* fece un'obbiezione, secondo noi, assai giuiziosa. Ammesso pur anco che il curaro impartisse al sangue delle proprietà di conducibilità speciale per cui ne fosse spossata o deviata l'elettricità nervosa ⁽¹⁾, constatate le correnti elettrotoniche in un tronco nervoso, chi potrà assicurare che esse non dipendano dall'integrità

(1) Conviene sapere intanto che le correnti elettro-toniche dei nervi e le modeste correnti elettriche dei muscoli sono in rapporto, nella loro intensità, coll'attività degli organi ed il vigore dei fenomeni nutritivi o fisico-chimici; e che il curaro agisce con maggior violenza sugli animali robusti e vigorosi che su quelli deboli o malaticci.

in cui rimangono i nervi sensibili? « È dunque sulla radice spinale anteriore, esclama egli, che bisogna esperimentare; se essa conserva lo stato elettrotonico allorché più non reagisce per produrre contrazioni muscolari, allora, ma allora soltanto, potremo concludere che la persistenza delle proprietà elettrotoniche puossi riscontrare nei nervi paralizzati fisiologicamente ⁽¹⁾ ».

Riassumendo: L'azione del curaro è una vera azione tossica che si produce e termina sui nervi motori secondo le leggi fisiologiche dei medesimi. L'avvelenamento curarico non può manifestarsi senza che prima si operi una lesione particolare sull'estremità periferica del nervo motore. — L'azione immediata è sulla estremità muscolare, ma la paralisi è centrifuga; l'effetto, cioè, comincia manifestarsi all'estremità midollare e la morte del nervo procede inesorabilmente dall'interno all'esterno.

Ma qual è questa lesione immediata . . . di qual natura essa è?

Ecco ciò che ancora rimane a sapersi. Il microscopio nulla ha potuto positivare; le indagini chimiche non diedero verun risultato da cui potersi ripromettere un poco di luce; le ricerche fisiche ed elettriche rimasero sino a questo momento affatto sterili, ma non del tutto deserte di speranze. Proseguendo daddovero in questo studio, fra i più interessanti della fisiologia, ci sarà dato forse di penetrare nel cuore di questo intricato problema e di dischiudere alla scienza l'ottennebrato orizzonte.

Epperò dovendo ora soprassedere a questa parte importantissima de' nostri studj, ci è di conforto poter dire come i fatti conosciuti si possano tuttavia spiegare facilmente e come chiaramente appaiano le ragioni del mec-

(1) Bernard constatò replicatamente che lo siero contenente curaro in dissoluzione è miglior conduttore dell'elettricità che non il siero puro.

canismo della morte. Noi ci sottoscriviamo en voluntieri al modo col quale Bernard le riassume :

Il primo fenomeno che osservasi negli animali avvelenati col curaro è la paralisi delle estremità. Ma la paralisi può risultare dalla distruzione d'uno qualunque dei tre elementi istologici: nervi sensibili, nervi motori e muscoli. Il curaro colpisce i nervi motori. Gli animali curarizzati conservano intatte la sensibilità, la volontà e le facoltà cerebrali; ciò che condurrebbe a pensare che queste facoltà sono effettivamente legate alle facoltà sensitive, — come, del resto, lo dicono i filosofi, — ed indipendenti dalle facoltà motrici, giacchè gli agenti tossici che distruggono quest'ultime non influiscono nè sulla sensibilità nè sull' intelligenza, e viceversa.

Fra i differenti nervi motori il curaro colpisce primieramente i nervi *i più voluntarj* — particolarmente quelli delle estremità — sebbene non siavi in ultima analisi tra i nervi voluntarj ed i nervi involontarj alcuna differenza di natura, ma semplicemente qualche diversità di meccanismo e di adattamento fisiologico. Contemporaneamente anche i nervi del laringe perdono la loro eccitabilità, e l'animale diventa afonico: la respirazione però si eseguisce ancora liberamente, ciocchè indica che i nervi laringei respiratorii sono attaccati dopo i nervi vocali.

Però l'animale privato dall'uso delle proprie membra e dalla voce potrebbe ancora vivere egregiamente. Qual'è dunque la paralisi che minaccia immediatamente la sua esistenza? È quella dei nervi respiratorj. Quando essa si manifesta l'asfissia ne è la necessaria e vicinissima conseguenza: è per essa che l'animale muore, tant'è vero che praticandogli la respirazione artificiale per il tempo necessario all'eliminazione del veleno si riesce facilmente a salvarlo. Ciò spiega nello stesso tempo perchè gli animali più facili ad asfissiarci, sono anche i più sensibili all'azione del curaro.

Ma cos'è l'asfissia? È la privazione d'ossigeno per l'organismo. Tutti i tessuti organici — tessuto muscolare, glandolare, nervoso, cutaneo, ecc. — hanno bisogno d'ossigeno per compiere le loro funzioni. Così si disse esservi una respirazione muscolare, una respirazione cutanea, ecc. In realtà i polmoni non respirano: sono semplicemente un apparecchio destinato a presiedere all'introduzione dell'ossigeno nell'organismo; ma se ne può far senza perfettamente e raggiungere lo stesso fine con altri mezzi. Così gli animali inferiori non hanno alcuna sorta di polmoni, ciò che loro non impedisce di respirare, cioè di consumare dell'ossigeno.

Non è dunque la presenza del curaro nell'organismo che uccide l'animale; ma piuttosto le conseguenze, vale a dire la distruzione dei nervi respiratori e la risultante asfissia. Ma questa asfissia sopraggiunge lentamente, poco per volta, a misura che l'ossigeno viene a mancare agli elementi istologici. D'inverno gli animali a sangue freddo respirano lentamente; per conseguenza non avendo bisogno di molto ossigeno muojono meno celeremente, od anche sopravvivono all'ingestione di alte dosi di curaro — più che sufficienti nell'estate a produrre rapidamente la morte — perchè ebbero tempo di eliminare tutto quanto il veleno prima d'avere esaurita la loro provvigione d'ossigeno. La maggiore o minore prontezza della morte per curaro dipende quindi dal bisogno più o meno grande che l'animale può avere d'ossigeno.

CAPO XVI.

Appendice o schiarimenti sull'azione del curaro sugli elementi istologici.

L'azione del curaro è la stessa per tutti i nervi motori?

Per rispondere adeguatamente a questa domanda bisognerebbe fare la storia fisiologica completa del sistema nervoso: e poi non basterebbe ancora, e farebbe di mestieri intraprendere uno studio sperimentale talmente difficile e complesso, ch'io stimo non bastevole l'opera indefessa e profondamente perscrutatrice dei più rinomati fisiologi prima che un notevole avanzamento delle scienze affini non li fornisse di mezzi più potenti e perfezionati, essendovi ancora densi veli da squarciare, astrusi problemi da sciogliere, molti errori da rettificare ed immense plaghe scietifiche pressochè inesplorate da conquistare prima di potere, con qualche probabilità di riuscita, gettare le fondamenta su cui erigere *al tempio della scienza dei nervi* l'altare di un vero assoluto. « Quando fra una azione esterna da me provocata e un risultato finale che osservo, dice l'insigne Mantegazza, sta di mezzo il labirinto del sistema nervoso, il rannodare questi punti estremi con un filo è estrepamente pericoloso e le teorie più ingegnose e più brillanti minacciano di naufragare. La vita è una intricatissima matassa, intorno alla quale i fisiologi si danno ressa per trovarne il bandolo, e ognuno che riesce a sgarbugliarne pochi palmi, vuol fondare una teoria e insegnare un metodo con cui si riuscirà a sciogliere tutto il filo; mentre questo non verrà accompagnato dal principio al fine se non coll'opera concorde di mille e mille osservatori, di molti e molti secoli. Ognuno s'accontenti di sgarbugliare poche anse e nulla più; descriva quanto ha veduto e vi si accheti. . . Io descrivo quel che vedo e nulla più; io faccio il più che posso di storia naturale e il men che posso di teoria e di sintesi; perchè a queste bellissime cose non credo ancora di avere un diritto. — Io provo un dolore e descrivo ciò che avviene nel cuore ⁽¹⁾; sommo le osservazioni singole e traccio delle leg-

(1) *Dell'azione del dolore sulla calorificazione e sui moti del*

gi: più in là non vedo che il bujo della nostra ignoranza; più in là l'anatomia e l'istologia ci negano la loro bussola; più in là si può indovinare, ma si può anche smarrire la via ».

Pur troppo, a tutto rigor di termine, nulla potrebbe infatti giustificare nemmeno la famosa e fondamentale distinzione dei differenti organi nervosi nei due grandi sistemi cerebro-spinale e grande simpatico, discutendosi ancora sui limiti anatomici di ciascuno di essi e sulla o non reciproca loro indipendenza . . . — Or dunque, come fare in mezzo a questo campo senza limiti e pochissimo conosciuto, circoscrivere esattamente il sito all'infuori del quale il curaro non potrà esercitare la più piccola azione venefica e sciogliere le grandi e gravissime questioni messe ultimamente sul tappeto da *Bernard*, *Vulpian*, *Schiff* ed altre celebrità, prò e contro il potere paralizzante di questo veleno sui nervi vaso-motori, sui nervi così detti di secrezione e sui nervi trofici?

Decisamente a noi manca il coraggio d'azzardare il piede su questo lubrico e periglioso terreno. Non abbiamo ancora potuto scoprire il più lontano lumicino nel basso e nebbioso di lui orizzonte e, senza guida nè direzione, sarebbe da parte nostra imperdonabile temerità il volervici avventurare.

D'altronde è questo piuttosto il caso a vece di studiare il curaro di fare della pura fisiologia, valendosi di esso quale strumento di finissima analisi. A puro titolo di *complemento storico* qui rapporterò in brevi parole i pensieri e le teoriche ultimamente svolte da Bernard nelle sue lezioni dette a Sorbonne ed al Collegio di Francia, siccome quelle che nell'offrire una immagine esatta dello stato in cui attualmente trovasi questa importantissima parte della

cuore. — Ricerché sperimentali del Prof. *Paolo Mantegazza*, Deputato. Gazz. Med. Ital. Lomb. N. 26 e seguenti 1866.

scienza biologica, ne esprimono lucidamente anco i bisogni. Chissà che più tardi rinvigorita la nostra mente col succo nutritizio di più vasti e completi studj non ci sentiremo in grado di esternare il subordinato nostro parere, così come — fra non molto in apposito lavoro — non tralasceremo di portarvi lo scarso tributo di *nude* osservazioni ed esperienze nostre . . . ?

Vi sono diverse specie di nervi motori: gli uni fanno parte del sistema cerebro-spinale, gli altri del gran simpatico; terminano i primi nei muscoli volontari, i secondi negli involontari e vanno ad influenzare i vasi, il cuore, le glandole, ecc. È dunque necessario di conoscere l'azione del curaro su ciascuno di questi nervi e precisare gli effetti che ne ridondano all'organismo.

Oggigiorno tutti convengono che gli animali sono rapidamente paralizzati dal curaro nel sistema motore cerebro-spinale, e che la paralisi dei nervi respiratorj, rendendo impossibile il ravvivamento del sangue nei polmoni, è causa di asfissia e di morte. — Non possiamo dire lo stesso intorno l'azione di questo veleno sul grande simpatico. Molti fisiologi sostengono che il curaro distrugge le proprietà dei nervi tanto della vita organica che della vita animale: altri, al contrario, ritengono che colpisca esclusivamente i nervi del sistema cerebro-rachidiano.

Gli antichi anatomici avevano già distinto il gran simpatico dagli altri centri nervosi. *Bichat* ammetteva due sistemi nervosi differenti, come due sistemi muscolari; uno per gli atti della vita organica e l'altro per quelli della vita animale. Molti ritenevano perfino che il gran trisplanico fosse completamente separato dal sistema cerebro-spinale e potesse svilupparsi in modo assolutamente indipendente, — ciò che l'osservazione ha smentito sotto tutte le forme. Così *Budgé* e *Waller* chiaramente dimostrarono che i nervi dell'iride, considerati da tutti come appartenenti al grande simpatico, hanno origine dal midollo spi-

nale, e quindi appartengono al sistema della vita animale.

Un ganglio dell'intercostale, p. e., il sotto-mascellare, può senza dubbio servire di centro ad un'azione riflessa isolata. Irritando la lingua con un corpo sapido (aceto), si provoca un'azione riflessa il cui centro è nel ganglio. Ma sebbene il ganglio sotto-mascellare possa presiedere ad un'azione riflessa, non per questo rimane meno dipendente dal cervello per la sua nutrizione: infatti tagliando i filamenti che l'uniscono a detto viscere, poco a poco deperisce e dopo qualche giorno cessa di funzionare; ed allorquando questi filetti nervosi si sono rigenerati anche il ganglio si ristabilisce prontamente e rientra in attività di funzione.

Bernard vedendo nell'avvelenamento curarico attivarsi le secrezioni tanto interne — secrezione glicogenica del fegato — che esterne — l'orinifera, la salivale, la lacrimale, la pancreatica, ecc. — credette che fossero distrutte solamente le proprietà nervose del sistema cerebro-spinale. Ma la sua opinione venne subito contraddetta in Germania, ove alcuni sperimentatori fecero vedere che negli animali curarizzati il gran simpatico dell'occhio e delle glandole perde anch'esso la proprietà di reagire all'eccitazione elettrica.

Bernard riconobbe questi fatti, facendo però osservare che la paralisi del gran simpatico sopraggiunge molto tardi in certe parti, come nei nervi dell'iride, ed in certe altre manifestasi prima ancora che nel sistema cerebro-spinale, come nei nervi *vaso-motori*.

I nervi vaso-motori, così chiamati dallo *Stillig*, sono filamenti nervosi che influenzano le fibre circolari contrattili delle pareti dei vasi, presiedono ai loro movimenti e ne regolano il calibro. Questi nervi sono del tutto distinti dai nervi motori ordinari sebbene si anastomizzano spesso tra di loro. Ogni muscolo riceve due ordini di

nervi motori: gli uni per la contrazione dei muscoli; gli altri che animano le fibre contrattili dei vasi governandone il lume, e sono i nervi *vaso-motori*. Ma detti vasi ricevono ancora dei nervi sensitivi speciali, che agiscono per azione riflessa sui nervi vaso-motori, determinando uno stato di tonicità particolare o di semi-contrazione costante delle fibre muscolari dei vasi. — Avvi dunque una *tonicità propria dei vasi* — *tonus vascularis* — come vi ha una *tonicità propria dei muscoli*.

Le quali azioni riflesse sui vasi hanno una grande importanza nelle spiegazioni mediche, — così per esse possiamo dare la ragione degli effetti idroterapeutici: il freddo applicato alla pelle non è che un eccitante dei più atti ad apportare, per azione riflessa, il costringimento dei vasi sanguigni.

Nel coniglio avvelenato con piccola dose di curaro, prima ancora che si manifesti la paralisi delle estremità, si hanno già tutti i fenomeni di paralisi dei nervi vaso-motori: infatti il sangue delle vene è più rosso che allo stato normale — quasi rosso come l'arterioso; i vasi sono dilatati, la circolazione più attiva, la temperatura più elevata; insomma si hanno — in modo fugace, è vero, — tutti i caratteri della febbre. Quale fu l'azione del veleno in questo caso? Producendo la paralisi dei nervi vaso-motori esso ha fatto cessare il tono vascolare, — quindi rilassamento delle fibre muscolari circolari dei vasi e conseguente aumento nel loro calibro. Il cuore continuando a battere colla medesima forza, la pressione del sangue si mantiene nello stato normale ed incontrando minor resistenza la circolazione capillare si accelera; d'onde aumento di calore: d'altra parte il sangue soggiornando meno negli organi non giunge in tempo a scaricarsi di tutto l'ossigeno e si conserva rosso.

I nervi vaso-motori costituiscono dunque un sistema particolare che potrebbesi denominare dei *nervi arteriosi*:

la febbre si può considerare come uno stato dipendente dalla paralisi di detti nervi. Questa dottrina è confermata dal fatto, che tagliando i filletti del gran simpatico che si distribuiscono ad una regione determinata, p. es. ad un membro, ad un orecchio ecc., si produce in quella parte una vera *febbre locale*. — L'azione del curaro sembra dimostrare che i nervi vaso-motori sono i più impressionabili, per cui si capisce che un individuo abbia febbre senza avere paralisi delle membra.

Ma il curaro prova ancora che i nervi sensitivi e i nervi motori dissomigliano anche in ciò che l'eccitamento dei primi si propaga a tutto il corpo perchè reagisce sui secondi, mentre le eccitazioni portate direttamente sul sistema nervoso motore non si diffondono mai; e questo si può dire tanto per i motori cerebro-spinali che per quelli del gran simpatico. Ond'è che non si riesce avvelenare localmente certi nervi sensibili, o preservarli soli dagli effetti di un avvelenamento generale.

Quando le proprietà vitali di un nervo sensibile o motore stanno per abolirsi sotto la influenza di una perturbazione qualunque, prima aumentano per un certo tempo: è per questo che nei conigli sottoposti all'azione del curaro si vedono dapprima leggeri tremori dei muscoli pellicciali. Anche i nervi vaso-motori prima di essere paralizzati presentano uno stato di eccitazione, per cui i vasi si costringono alquanto — poi cadono nello stato di rilassamento. Si sa infatti che la febbre è preceduta da brividi che sembrano la conseguenza di questa passeggera sovraeccitazione dei nervi vaso-motori.

I nervi vaso-motori sono quelli che più di tutti si spossano per le eccitazioni, e quindi cadono più presto in paralisi. Quando si irritano i nervi sensibili per provocare dei movimenti riflessi sui nervi motori, si arriva ad un momento in cui questi moti non possono più compiersi; allora facilmente si scopre che l'estremità che non ri-

sponde è quella centrale o midollare del nervo motore; l'altra estremità continua ad essere irritabile. In tal caso bisogna attendere che la nutrizione ripari alla perdita delle proprietà del nervo motore; come nell'avvelenamento col curaro bisogna attendere l'eliminazione del veleno per il ritorno normale dell'azione dei nervi.

L'azione generale e propria del curaro è dunque quella di produrre la paralisi dei nervi motori qualunque essi siano e senza distinzione d'ufficio a cui possono essere deputati. Ma il termine *paralisi* oggidì non ha più alcun significato; — dapprima designavasi con esso la soppressione di una funzione; ora lo si adopera anche per indicare l'esagerazione o il sopraeccitamento di un'atto vitale qualsivoglia... Come mai si è potuto giungere a tanta confusione?

Allorché si pratica la sezione dello sciatico, l'arto perde la proprietà di muoversi; è paralizzato. Il taglio dei nervi vaso-motori dell'orecchio produce egualmente una paralisi: nonostante i risultati sono ben diversi, giacché tutti i fenomeni che si osservano in questa regione — circolazione, calore animale, sensibilità, motilità, ecc. — non solo continuano ma si compiono con maggior energia. Tanto in un caso come nell'altro trattasi bensì della sezione di un nervo motore, ma gli effetti che ne conseguono sono di natura precisamente contraria.... Se le secrezioni si dovessero considerare come paralisi il linguaggio scientifico diverrebbe inintelligibile: il fisiologo senza dubbio saprà subito raccapezzarsi riflettendo che *paralisi* significa semplicemente *sezione* d'un nervo, ovvero cessazione di una influenza, qualunque ne fosse l'effetto; ma il medico, che ha pur d'uopo di rendersi ragione di questi fatti, non vi riuscirà tanto facilmente.

Il curaro paralizzando i nervi vaso-motori determina i medesimi fenomeni termo-idraulici come se fossero stati recisi. — Questi nervi devono essere considerati come

freni o *moderatori* dell'attività degli organi per quanto è, dessa attività, dipendente dalla circolazione sauguigna. Le secrezioni si esagerano per la paralisi di questi nervi.

La ghiandola in attività di funzione presenta un'aspetto tutto particolare. Allo stato di riposo il sangue l'attraversa in piccola quantità, e quello che sorte è di color nero come il sangue venoso ordinario. Al contrario quando la ghiandola segrega naturalmente o sotto l'influenza di un'irritazione artificiale del proprio nervo, la si vede gonfiare rapidamente; il sangue vi passa in maggior copia e sorte di mano in mano sempre più rosso fino a sembrare sangue arterioso. Allorchè l'irritazione cessa, tutto rientra nello stato normale, e così di seguito. Questi fenomeni caratteristici dello stato di riposo e dello stato di secrezione, si alternano incessantemente nelle ghiandole a secrezione intermittente (alcune ghiandole salivari, pancreas, ecc.), ma il sangue che sorte dalle ghiandole a secrezione continua (reni, ecc.) è sempre rosso. Il curaro rende quelle continue, e questa attiva notevolmente . . . Come ciò avviene?

Le secrezioni si eseguono sotto l'*influenza negativa* del sistema nervoso, cioè sottraendosi, per modo di dire, al governo dei nervi. Noi siamo così poco istruiti sulle proprietà del sistema nervoso che ne ignoriamo completamente la sua azione intima.

Bernard fece molti studj sulle ghiandole salivari del cane, e particolarmente sulle sotto-mascellari; esse sono disposte e collocate molto favorevolmente per rendere facile l'osservazione e le esperienze. Il sangue giunge alla ghiandola sotto-mascellare per un ramo della carotide, esterna e sorte per un ramo venoso che termina nella giugulare esterna. Questa ghiandola riceve alcuni filamenti nervosi dal ganglio cervicale superiore del gran simpatico, ed un ramo della corda del timpano — nervo motore in rapporto col nervo linguale, uno dei rami sensibili della branca

sotto-mascellare del V.^o paio. È la corda del timpano che funziona da nervo secettore: in vicinanza poi della sua connessione col nervo linguale trovasi un piccolo ganglio del gran simpatico, denominato ganglio sotto-mascellare, che esercita una particolare influenza sulla secrezione salivale. Infine questa glandola possiede un condotto escretore che conduce la saliva nel cavo orale.

La corda del timpano, abbiamo detto, è il nervo secettore; esso è in attività di funzione quando la glandola riposa, e la sua azione è sospesa quando ha luogo la secrezione. Eccone la prova?

Tagliando la corda del timpano, dopo 3 o 4 giorni — allorquando cioè è alterata o distrutta — la glandola sotto-mascellare secerne in modo continuo per qualche tempo, e per la soverchia attività funzionale intisichisce e quasi cade in atrofia. Ma in seguito poco a poco tutti i fenomeni riprendono la loro ordinaria fisionomia; la glandola si ricostituisce allo stato normale e segrega di bel nuovo ad intervalli di tempo come prima dell'esperienza. A questo punto la corda del timpano è completamente rigenerata!

Il curaro produce sulla glandola sotto-mascellare i medesimi effetti della paralisi completa del nervo secettore. Ora tratterebbesi di provare sperimentalmente che la corda del timpano è veramente un nervo motore curarizzabile come tutti gli altri: la quale cosa non è punto difficile.

Noi abbiamo intanto un carattere pratico comodissimo per riconoscere i nervi motori: quando si tagliano trasversalmente l'irritazione dell'estremità periferica produce un movimento, mentre l'irritazione del moncone centrale rimane senza effetto; d'altra parte sappiamo che il curaro non può spiegare la sua azione senza passare pel sangue e che agisce solamente sull'estremità periferica dei nervi. Per giungere alla dimostrazione di cui è discorso, introducesi nellabranca dell'arteria carotide esterna destinata alla glandola sotto-mascellare l'estremità sottilis-

sima di una siringa d'argento e per essa spingesi verso la glandola una piccola iniezione di curaro. Quest'organo si mette subito a secernere e l'irritazione galvanica della corda del timpano più non serve ad attivare maggiormente la secrezione, come avrebbe fatto allo stato normale; — ciocchè prova limpidamente e nel modo più decisivo la paralisi del nervo secretore. In capo a qualche minuto si dissipano gli effetti tossici del curaro; le estremità della corda del timpano sono lavate da sangue normale; la separazione salivale cessa ed il nervo ricupera le sue normali proprietà.

L'influenza del nervo secretore non si può spiegare che ammettendo la paralisi delle diramazioni del gran simpatico, il cui ufficio allo stato ordinario è di restringere il calibro dei vasi. Volendosi rigettare questa interpretazione bisognerebbe ammettere che la corda del timpano dilatasse direttamente i vasi della glandola sotto-mascellare, ipotesi che non può reggere nello stato attuale della scienza, conciossiachè sarebbe di mestieri ammettere l'esistenza di speciali fibre di dilatazione . . . d'altronde non è molto facile figurarsi la maniera con cui queste fibre potrebbero funzionare, non essendo permesso di fabbricare nella nostra immaginazione un meccanismo analogo a quello che produce nell'iride la dilatazione della pupilla.

I nervi secretori delle glandole non sono dunque neppure *nervi trofici* nel senso che si è voluto dare a questa parola (1), vale a dire nervi aventi una natura ed un'a-

(1) In questi ultimi tempi si è cercato di riunire in una sola categoria i nervi motori che presiedono ai fenomeni chimici dell'organismo chiamandoli col nome di *nervi trofici*, e ciò per la ragione che alcuni di essi — se non tutti, secondo l'asserzione di varj fisiologi moderni — possono agire chimicamente e modificare direttamente le operazioni che si compiono nella vivente organizzazione animale. L'elettricità, a cagion di esempio, attraversando i tessuti vivi non produce solamente fenomeni meccanici eccitando le fibre

zione loro particolare: essi sono nervi motori come gli altri, e le secrezioni sono dovute ad una paralisi di questi medesimi nervi.

La secrezione dello zucchero nel fegato presenta fenomeni analoghi; il curaro la può aumentare fino a rendere diabetico l'animale ⁽¹⁾. Alcuni sperimentatori affermano di avere prodotto il diabete artificiale sezionando i filamenti del gran simpatico che si portano al fegato; il curaro paralizza questi nervi e l'effetto è il medesimo, — l'aumento cioè della secrezione zuccherina.

Infine, quantunque le proprietà dei nervi intestinali — in specie quelli del gran trisplannico — siano pochissimo conosciute, sappiamo però che il curaro le distrugge ⁽²⁾.

La conclusione quindi è questa: che tutti indistintamente i nervi motori, non eccettuati i rami precordiali del par vago — i così detti *nervi arrestatori* del cuore ⁽³⁾ — sono soggetti al potere paralizzante del curaro.

muscolari, ma produce altresì, essi dicono, fenomeni chimici elettrolitici più o meno energici!

⁽¹⁾ Schiff è di contraria opinione e ritiene che nelle esperienze di Bernard la respirazione artificiale sia stata fatta in un modo insufficiente. — Vedi per maggiori dettagli l'importantissimo suo lavoro sulla *glicogenia animale* pubblicato nell'*Imparsiale*, anno 1861.

⁽²⁾ Secondo Bidder (*Arch. Für. Anat. Physiol. und Wissenschaft Med.* 1867) è ancora indeciso se incomincino le estremità di questo sistema di nervi a risentire l'azione del curaro, oppure i gangli.

⁽³⁾ La nostra opinione sul modo di comportarsi del curaro rispetto ai nervi del cuore è già conosciuta. Solamente debbo aggiungere, e ciò con vero orgoglio, che ora essa è caldamente sostenuta dall'insigne Lussana. — Vedi *Lett. cit.* —

PARTE TERZA

STORIA TERAPEUTICA DEL CURARO.

« Il serait à désirer qu'on fit une étude physiologique complète de chaque médicament avant de l'employer : car, à défaut de cette étude préalable, la thérapeutique n'est qu'un empirisme aveugle et non pas toujours sans danger ».

C. BERNARD.

Dopo avere il fisiologo saputo ritrarre dallo studio del curaro straordinari ed insperati vantaggi e fatto un po' di luce sopra qualche problema biologico dei più riposti; oltredichè ci arrida la speranza di vedere quanto prima trasformarsi questo corpo nelle mani dell'esperto sperimentatore in arma formidabile per dare l'ultimo crollo a certe antiche dottrine che là soltanto in qualche incallito cervello trascinano stentatamente i magri loro giorni, sembraci altresì che il curaro sia chiamato a rendere segnalati servigi nell'arte di guarire.

Sì come negli altri precipui rami delle scienze mediche anche nell'incerto e mal dissodato terreno della terapeutica non difettasi punto di quella malerba della discordia che divide le opinioni, genera contese — pur troppo non sempre dignitose — ignobili gare, personalità.... — Io

non terrò gran calcolo di tutta questa roba, o piuttosto non me ne occuperò affatto. Invece mi curerò di stabilire per bene i fatti su cui basano le indicazioni terapeutiche di questa sostanza: metterò tutto l'impegno a dissipare quel resto di diffidenza in cui molti clinici si ostinano, non solamente rispetto al curaro, ma per tutti i così detti *rimedj eroici*, schierando sotto i loro occhi tutta una lunga serie di facili e sicuri mezzi per attenuare o sospenderne, voltachè occorresse, gli effetti: non ometterò infine di trattare brevemente del veneficio curarico anche sotto il punto di vista del Foro criminale.

Tratteremo quindi:

- 1.° dei mezzi che meglio si raccomandano per scongiurare i pericoli dell'avvelenamento curarico;
- 2.° dei beneficj che questo veleno può recare nella cura di varie infermità;
- 3.° delle norme più importanti che devono servire di guida al giureconsulto nelle mediche ricerche.

CAPO I.

Cura del veneficio curarico.

La teoria della *neutralizzazione* dei veleni gli uni cogli altri entro l'organismo ha fatto omai il suo tempo, e nessuno al mondo saprebbe farla rivivere avendo contrarii i nuovi portati della scienza.

Innanzi tratto dobbiamo proscrivere dal scientifico linguaggio i vocaboli *antidoto* e *contravveleno* coi quali si è voluto fino a questi giorni designare alcuni rimedj capaci di distruggere o prevenire gli effetti di una sostanza

tossica. — Allorchè un veleno è penetrato nel torrente della circolazione più nulla avvi che possa arrestarne gli effetti, perchè nessuna sostanza è capace di determinare entro il sangue una reazione chimica tale, al suo contatto, da neutralizzarlo o renderlo innocuo per la formazione di un nuovo prodotto indifferente. Nell'avvelenamento la vera scienza medica di solito non ha altro a fare che suggerire i mezzi fisiologici più acconci per attivare e facilitare l'eliminazione della materia tossica, creando nello stesso tempo o suscitando in seno all'organismo nuove condizioni contrarie alle tendenze esplicative micidiali del veleno. *Antagonismo*, azione *antidota neutralizzante* non v'è; sono espressioni queste disadatte e di nessun significato, — noi non dobbiamo accordare loro alcun valore, ma cercare piuttosto di conoscere l'azione fisiologica delle sostanze medicamentose o venefiche studiando accuratamente i cangiamenti elementari che possono determinare sulla vivente economia.

Che se ci avverrà qualche volta di dovere usare lung'esso il presente lavoro di questi termini, lo faremo nella misura strettamente necessaria per dare maggiore chiarezza e concisione al nostro dire, — avvegnachè l'uso non ne sia tuttavolta affatto dimesso anche dai fisiologi più progressisti.

Contro il veneficio curarico vennero proposti una infinità di rimedj più o meno razionali. Essi possono raggrupparsi, come abbiamo detto a pagina 66 di questo libro, in tre distinte categorie o classi di *antidoti* — meccanici, chimici e fisiologici; — ma ciò unicamente allo scopo di facilitarne lo studio, giacchè non vi può essere distinzione assoluta fra l'uno e gli altri dei tre indicati ordini di soccorsi: un antidoto fisico o meccanico, per es., la legatura dell'arto avvelenato che impedisce o rende difficile l'introduzione nel circolo dell'agente tossico, non cessa di essere in ultima analisi un antidoto

fisiologico, forse più fisiologico che meccanico! — Una divisione più scientifica sarebbe quella che abbracciasse in una classe tutti i soccorsi da prestarsi all'avvelenato *atti a prevenire l'assorbimento del curaro*, ed in un'altra classe quelli valevoli ad *attenuare o distruggere gli effetti del veleno quando è già stato assorbito*. E similmente potrebbe eziandio stabilire un'altra triplice distinzione di mezzi, cioè: 1.^o che agiscono direttamente sul veleno distruggendolo *in situ*; 2.^o che operano localmente sui tessuti avvelenati in modo da arrestarne l'assorbimento; 3.^o che influenzano la generale economia in modo da attivarne l'eliminazione. — Però tutte quante le accennate proposte di divisione o classificazione lasciano molto a desiderare. L'arte non potrà mai arrivare a disgiungere perfettamente ciò che la natura fece tutto unito: è per soccorrere alla miseria dell'umano intendimento che s'introdussero dappertutto le divisioni, le classificazioni, ecc.; perchè il nostro intelletto non è tale da potere comprendere in un solo sguardo l'immensità e la complessità delle opere naturali. Le sistemazioni giovano a noi; facciamo almeno che siano logiche. — Tale sembrandoci quella che proponemmo da principio, la adottiamo per una breve rivista generale.

A. *Soccorsi meccanici*. — Non v'ha dubbio che il migliore fra questi, quando stavi possibilità di farlo, è l'*amputazione immediata* della parte offesa. — Herrera ⁽¹⁾ racconta che questo mezzo è stato impiegato con esito felice dagli Spagnuoli all'epoca della conquista del Nuovo Mondo. Fontana ⁽²⁾ e La Condamine ⁽³⁾ lo raccomandano come il più sicuro e radicale rimedio. Io e Dell'Aqua abbiamo

⁽¹⁾ *Historia general de los hechos de los Castellanos en las islas y terra firma del Mar Oceano*. — Madrid, 1725, t. III.

⁽²⁾ Op. cit. p. 103.

⁽³⁾ *Journal du voyage fait par ordre du roi a l'Équateur*. Paris, 1751, pag. 190.

fatto degli esperimenti in proposito, e tutti gli animali soccorsi con questo mezzo furono salvi (1).

Subito dopo viene la *compressione* o l'*allacciatura* fra la ferita avvelenata ed il cuore. Già *Fontana*, *Brodie*, *Alvaro Reynoso* (2) e *Waterton* (3) constatarono l'utilità di questo espediente. I medesimi criteri fisiologici che persuadono il medico a praticare l'amputazione della parte offesa sono pur quelli che suggeriscono la stretta legatura dell'arto; colla differenza che il primo rimedio sorte un esito *radicale*, libera cioè il paziente di una sola volta e definitivamente da ogni pericolo di morte, mentre il secondo non vale che a ritardare ed a rendere forse meno pericolosi gli effetti del veleno. Infatti intercettando la circolazione sanguigna fra la parte attossicata ed il cuore, s'impedisce al veleno di giungere nell'alveo circolatorio, e per questo solo fatto resta momentaneamente scongiurato ogni pericolo: solamente che l'allacciatura non può a lungo essere conservata e presto viene il momento in cui, a prevenire le funeste complicazioni che lo stesso rimedio può suscitare, bisogna eseguire, se è possibile, l'amputazione della parte allacciata, ovvero scioglierla dal laccio. Nel quale ultimo caso il paziente è irrimediabilmente perduto. — Avvi però modo razionalissimo di tentare la salvezza degli individui che si trovassero nella terribile alternativa di dover morire o per gli effetti dell'inquinato veleno o per quelli traumatici della legatura; e questo consiste nel dissolvere lentamente il legaccio, grado per grado, onde impedire che il veleno entri nel circolo sanguigno tutto di una volta, e dar tempo agli organi depurativi di eliminarlo dall'economia animale di mano in mano che vi penetra, e non permettere mai cho

(1) Vedi la nostra cit. op. p. 206-207.

(2) *Recherches sur le curare*. Paris, 1855, p. 32.

(3) *Excursions en Amérique*: p. 106.

vi si accumulino in tale quantità da venirne gravi sconcerti nelle funzioni organiche ed animali: che se si manifestassero con alquanto forza gli effetti tossici — paralisie, afonia, ecc. — si avrà cura di sollecitamente riapplicare l'allacciatura, per riscioglierla gradatamente subito che lo stato del paziente lo acconsentisse — e così via di seguito.

Come ognuno vede il buon esito di questa pratica dipende interamente del sapere a tempo opportuno fare una saggia applicazione degli insegnamenti fisiologici che noi crediamo di avere abbastanza ampiamente svolti nell'antecedente *parte 2.^a* di questo lavoro. Quindi i medici si persuadino una volta per sempre, che l'*arte del guarire* non debb'essere governata da *sistemi*, da *pratiche* — fossero anche le meglio riuscite — ma piuttosto dalla conoscenza la più completa possibile dell'ordinamento naturale con cui si eseguono le funzioni dei sistemi e degli apparati organici. — Del resto la medicina non è, come pretendono molti, una semplice *arte*; se ciò fosse non richiederebbe il corredo in chi l'esercita dei tanti conoscimenti così detti *accessory*, ciascuno dei quali è da per sé stesso una *scienza*. La medicina è una scienza assai complicata che deve avere per base lo studio profondo del meccanismo così detto *vitale*; dunque essa deve tener dietro alla fisiologia, non mai precederla, sebbene alla sua volta possa portare a questa molti rischiaramenti. Conoscere prima lo stato normale per sapere poi distinguere quello anormale, lo stato patologico altro non essendo che una modificazione dello stato sano, — è questa una massima che devesi avere ognor presente. La fisiologia essendo essenzialmente sperimentale, anche la medicina scientifica deve camminare per la via dell'osservazione e dell'esperienza; e questa è la medicina che sta ora profondamente radicandosi in seno alle più colte Nazioni, la sola medicina possibile dell'avvenire!

Un altro non dispregevole soccorso è la *pronta cauterizzazione* della ferita avvelenata col ferro rovente, o con altra materia incandescente; le valide testimonianze di *La Condamine, Herrera e Benzoni* ⁽¹⁾ depongono in favore di questo mezzo. Il caustico attuale abbrucia il veleno che può trovarsi in sito e che cade sotto la immediata sua azione distruggitrice; oltracciò disorganizza in modo tale i tessuti viventi circostanti da rendere impossibile l'assorbimento di quella parte di tossico che per avventura potrebbe trovarvisi tuttavolta imprigionata per fisica imbibizione anteriormente avvenuta. — Io ho potuto col ferro incandescente e col *Pirocauterio-Tovo* ⁽²⁾ salvare diversi animali stati mortalmente curarizzati per la via ipodermica, alcuni dei quali già presentavano allarmanti fenomeni di veneficio.

Vennero infine proposte anche le *ventose*. Al nominato Alvaro Reynoso balenò la prima volta l'idea d'invocare contro il veneficio curarico questo soccorso: in seguito lo consigliarono *Brainard e Greene* ⁽³⁾, ma solamente dopo eseguita la medicazione iodica, come vedremo parlando degli antidoti chimici. — La coppetta così detta *pneumatica* può rendere di certo qualche utile servizio: applicata immediatamente sulla ferita fa l'effetto di una

⁽¹⁾ *Histoire nouvelle du nouveau monde*. — Chauveton, 1579. p. 21.

⁽²⁾ Questo *Pirocauterio* proposto due anni or sono dal Sig. *Franco Tovo* di Intra in sostituzione al ferro rovente per la cauterizzazione delle morsicature dei cani rabbiosi, è una materia ignea conformata a piccole pastiglie coniche, che s'introducono nelle ferite e che si accendono.

Non volendo in alcun modo pregiudicare la sentenza che pronuncierà sul valore di questo nuovo trovato la Commissione apposta, di cui facciamo parte, nominata in seno al Corpo insegnante della scuola veterinaria milanese per disposizione ministeriale, per ora ci asteniamo religiosamente di esternare la subordinata nostra opinione.

⁽³⁾ *Comptes rendus* ecc.; t. XXXVIII, p. 411.

pompa e può suggerere col sangue una parte anche di veleno. Per poco però che vadasi a rilento nell'apprestamento di questo soccorso, il veleno è assorbito, passa in circolo e la morte non tarda sopraggiungere. Io consiglierei piuttosto il *pronto succhiamento colla bocca*, purchè l'individuo che deve eseguire l'operazione non abbia escoriazioni, ferite od altro sulla mucosa orale: *nam venenum non gustu, sed in vulnere nocet*; seguendo in ciò la pratica vetusta, principalmente degli *Psilli* i quali guarivano le ferite avvelenate col succiarle nel medesimo istante che venivano fatte. *Quisquis exemplum Psylli secuti, id vulnus exsaxerit, et ipse tutus erit, et tutum hominem praestabit* ⁽¹⁾.

B. Soccorsi chimici. — Se il curaro non perde alcuna delle sue proprietà sotto l'influenza continuata per moltissimi anni della luce, dell'aria ora secca ed ora umidissima, dell'aqua, ecc.; se resiste perfettamente contro l'azione lungamente protratta di un alto grado di calorico (soluzione aquosa di curaro riscaldata fino all'ebollizione); se non è suscettibile della più piccola modificazione per parte degli umori animali fisiologici — sangue, linfa, latte, aque amniotiche, umor aqueo dell'occhio, muco vescicale, sinovia, lagrime, orina, saliva, succo gastrico, succo duodenale, succo enterico, succo muscolare, liquido biliare e pancreatico; nè da quella degli umori patologici — pus, icore, sanie mocciosa e farcinosa; se infine il principio attivo di questo veleno — l'alcaloide curarina — sorte incolume dalle mani del chimico dopo di avere subito l'azione di contatto di tanti reagenti, sostanze alcooliche, dissoluzioni acide, ecc; è egli ragionevole d'ammettere la possibilità di un'azione *antidota* in certe sostanze pressochè inerti come lo zucchero (*La Condamine, Osculati*), il caffè, il cloruro di sodio (*Nysten, Humboldt*,

(1) *Celso*; lib. V, Cap. XXVII, n. 3.

Osculati, La Condamine, Leschenault), ecc.? Le esperienze di *Delile, Alvaro, Magendie, Fontana, Bernard* e quelle da me fatte e dal dott. Dell'Acqua provano colla maggior evidenza che la vantata azione di cui è parola è *affatto nulla*. — Lo stesso possiamo dire dell'alcool, dell'ammoniaca, della decozione di tabacco (*Monard* ⁽¹⁾) ecc. Ed a proposito di quest'ultima sostanza ora debbo aggiungere, che nemmeno il suo principio attivo, la nicotina, vale a menomare gli effetti del veneficio curarico. Ecco due esperienze dimostrative concludentissime alle quali assistette anche l'egregio sig. professore dott. *Leonardo Basevi*.

Esperienza 1. — 20 giugno 1855. — In una goccia di eccellente nicotina recentemente acquistata per altre sperimentali ricerche, misturai 15 milligr. di curaro sottilmente polverizzato e l'applicai nel cellulare di un vispo cagnolino, al quale aveva previamente disseccato un piccolo lembo di pelle all'ascella destra. Notai subito nel paziente acceleramento e difficoltà di respiro, sussulti muscolari, battiti tumultuosi cardiaci. Slegatolo e lasciato libero si mise a camminare barcollante, colla testa bassa, dando di cozzo a tutti gli oggetti che incontrava, quasi da sembrare che avesse perduta la facoltà visiva e reggendosi in piedi solamente colle zampe anteriori, le posteriori portando rialzate dal suolo e stecchite. Di tratto in tratto era preso da barcollamenti come fosse briaco fradiccio, poi da vertigini, convulsioni, strabismo, conati di vomito e flusso diarroico; quindi stramazza a terra.... Ma non vi restava a lungo, chè, dapprima strasciconi, poi sorreggendosi meglio sulle gambe anteriori, riprendeva a camminare, ma sempre in quella dirittura, non mai nè a destra nè a sinistra, nè volendo per nulla retrocedere d'un

(1) *Histoire des simples médicaments apportés de l'Amérique* ecc. Lyon, 1619, p. 37.

passo; perciò subito incappavasi in qualche oggetto o nel muro, contro cui rimaneva appoggiato colla testa lungamente in posizione scomposta e ridevole. —

Tutti questi fenomeni rappresentano la vera *sindrome caratteristica* dell'avvelenamento per nicotina; nè alcuno potrebbe di certo confonderla con quella del veneficio curarico. —

Dopo 15^m i sintomi del narcotismo cominciarono a diminuire; la pupilla era ritornata allo stato normale, cessati i vomiti e le vertigini, le facoltà istintive ricomparse, il moto volontario riordinato; quando, tutt'a un tratto, il povero animale venne assalito da violentissimo veneficio curarico; ricadde paralitico al suolo, e 25 minuti dopo era fatto cadavere!

Riscontrai i nervi motori assolutamente insensibili ad ogni sorta di eccitamenti.

Esperienza 2. — d. d. — Una cagnetta di media taglia è avvelenata per la via ipodermica colla solita dose di curaro. — Sopraggiunta la paralisi delle membra viene messa sulla lingua dell'animale una *goccia* di nicotina. Immediatamente il respiro si accelera, diviene affannoso, difficile, stentoreo; la pupilla si dilata enormemente; cerca di rialzarsi, ma non vi riesce affatto; poi si calmano alquanto i patimenti. — *Pochi minuti dopo muore sotto l'azione tossica del curaro.*

Il professor Polli considera l'*acido tannico* come un *perfetto antidoto chimico del curaro* basandosi sulla proprietà che ha questo corpo di rendere insolubili moltissime sostanze organiche. Ho voluto ripetere gli esperimenti che fece questo insigne Chimico: — preparai il *curaratannico* mescolando due parti di soluzione aquosa di tannino con una di curaro; raccolto sul filtro il precipitato lo lavai, e fattolo essicare lo inoculai ipodermicamente a varj animali (cani, gatti, e rane) fino alla dose, nei cani, di 40 centigrammi senza produrre alcun effetto.

Ma lo ho fatto di più — volli assaggiare *fisiologicamente* le aque tanniche e curariche lasciate.

Esperienza 3. — 12 marzo 1865. — Cane di media taglia; — iniezione sotto-cutanea di centim. cub. 10 delle accennate aque. Dopo mezz'ora leggier avvelenamento, fugace.

Esperienza 4. — d. d. — Cane piccolo; — iniezione sotto-dermica di 20 cent. cub. del medesimo liquido praticata alle ore 9, 35. Alle 10, 5 veneficib; dopo altri 12 minuti paralisi; morte alle ore 11.

Esperienza 5. — d. d. — Diverse rane inoculate con dette aque rimangono avvelenate e la maggior parte muojono.

L'acido tannico dunque non precipita l'altaloidè del curaro, o per lo meno non vi si unisce che in piccola proporzione. Piuttosto sembra che esso scompona il curaro e precipita gli elementi organici secondarj coi quali forma un composto insolubile: da ciò l'azione curarizzante delle aque. Che se questa azione — relativamente alla quantità di veleno disciolto — non è energica quanto dovrebbe, ciò dipende dal costringimento dei tessuti e dei vascellini indottovi dalla proprietà astringente (*sténica*) del tannino venuto a loro immediato contatto, per cui l'assorbimento è reso alquanto difficile e lento (*).

Uguali risultati lo ho ottenuto coll'*acido fenico*. Non è vero che il curaro perda la sua azione tossica al contatto di questo acido: ne rallenta però l'assorzione per quella specie di *costringimento* che tutte le sostanze astringenti o caustiche determinano sui tessuti contrattili coi quali vengono a trovarsi in immediato rapporto e quindi anche sul vasi assorbenti. *Paolo Bert*, mentre riconosce questa

(*) L'alcool ha sui tessuti vivi un'azione analoga; per questa ragione le soluzioni alcooliche di curaro applicate ipodermicamente riescono meno venefiche delle aquee.

azione del preteso neutralizzatore sui tessuti vivi (¹), non è lontano dal credere che il curaro subisce, alla sua volta qualche modificazione, per cui l'assorbimento ne sarebbe maggiormente difficoltà: la quale credenza io non sento di poter condividere per la semplice ragione, che data un'alterazione chimica di una sostanza venefica qualunque, eleggiono necessariamente modificarsi gli effetti suoi fisiologici, non soltanto nel grado d'intensità, ma eziandio nella loro natura. L'azione topica dell'acido fenico nel veneficio curarico è tutta fisica, e si opera esclusivamente sui tessuti coi quali viene a contatto.

L'egregio sig. dottor *Achille Pecorara* esternava in seno all'Accademia Fisiomedica-Statistica (²) il pensiero che l'acido gallico potesse neutralizzare l'azione tossica del curaro. Procuravami egli gentilmente una certa quantità di questo nuovo farmaco molto abilmente preparato dal chimico sig. *Garofolletti* di Milano, e pregavami volessi istituirne alcune esperienze. — Di buon grado diedi mano alle seguenti prove.

Esperienza 6. — 6 agosto 1867. — Cane robusto del peso di chil. 12.

Alle ore 12 mer. inoculo ipodermicamente una dose mortale di curaro in polvere misturata a centigr. 5 di acido gallico cristallizzato.

L'avvelenamento tarda molto a manifestarsi.

Ore 1 poi. paralisi curarica.

Ore 2, 11. morte.

Esperienza 7. — d. d. — Cagna adulta di 8 chilogr.

Ore 12, 15. inoculazione ipodermica di una eguale mistura di curaro e acido gallico.

Ore 1. Primi segnali di veneficio.

(¹) « Azione dell'acido fenico sul curaro e sulla stricnina in soluzione. — L'Institut. n. 2046 e Gazzetta Medica — Lombardia —, n. 30, 1865. »

(²) Atti dell'Accademia ecc. Anno accad. 1867.

— 1, 20'. Paralisi.

— 1, 45'. Morte.

Esperienza 8. — d. d. — Cagnetta inglese : 7 chilogr. in peso.

Ore 12, 20'. Ripeto ancora la medesima esperienza, diminuendo però la dose dell'acido :

Acido gallico centigr. 2.

Curaro una dose mortale.

Ore 12, 45'. Avvelenamento ; paralisi.

— 1 pom. Morte.

Esperienza 9. — d. d. — Cane pointer del peso di chilogr. 8,400.

In un grammo d'acqua distillata sciolse una dose mortale di curaro, poi vi aggiunse centigr. 3 di acido gallico ; versai il miscuglio in un vetro d'orologio e lo scaldai alla lampada di spirito di vino per facilitarne la soluzione.

Ore 2 pom. Iniezione ipodermica colla siringa di Pravaz di detta soluzione eseguita in 10'.

Ore 2.28. Avvelenamento.

— 2.38. Paralisi.

— 2.54. Morte.

Esperienza 10. — d. d. — Molte rane inoculate con una soluzione di curaro satura di acido gallico, muojono tutte in breve tempo.

Dunque ? Il corollario a trarsi è semplicissimo : l'acido gallico *non toglie* al curaro la sua proprietà vengfica, quantunque la *mistura in polvere* di queste due sostanze posta sotto la pelle produca un *notevole ritardo* nella manifestazione tossica, principalmente quando l'acido gallico è in dose alta ; ritardo dovuto alla sua azione stitica sulla superficie assorbente.

Brainard e Greene (*) consigliarono l'uso simultaneo

(*) Loc. cit.

delle *ventose* e dell'*iodio*. Abbiamo già detto che l'azione delle coppette è interamente meccanica; anche quella dell'*iodio* è di natura fisica. — Ho seguite le norme degli autori; sciolsi cioè questo corpo nell'acqua adoperando l'*ioduro di potassa* nelle proporzioni seguenti:

Iodio gr. 0, 50

Ioduro di potassa » 1, 50

Acqua distillata 24 gocce

Incorporando a qualche goccia di questa dissoluzione una dose mortale di curaro in polvere ed iniettandola sotto la pelle di un cane, non producesi alcun *veneficio*: raddoppiandosi la quantità del veleno potranno i fenomeni possi ritardare alquanto a manifestarsi, ma poi si manifesterà e allora il *veneficio* volge rapidamente al termine suo fatale.

Questi esperimenti furono da me ripetuti diverse volte, e li fece anche *Bernard* col medesimo risultato. L'*iodio* non agisce chimicamente sul curaro, ma ne rende difficile l'assorbimento per l'azione *tannica* sui tessuti. È ciò che avviene anche colle semplici *aquose soluzioni acide*, coll'*acqua di calce*, ecc.

Veri chimici modificatori del curaro sarebbero alcuni sali metallici, come il *bicloruro di mercurio*, che hanno la proprietà di combinarsi colla curarina e di formare dei composti insolubili; l'*ozono*, il *cloro* — sia allo stato nascente che allo stato libero — ed il *bromo*.

In un lavoro di *Alvaro Reynoso* presentato all'Accademia delle scienze di Parigi nella seduta del 3 luglio 1854, ed inserito dietro proposta dell'illustre *Flourens* nel *Recueil des savants étrangers* ⁽¹⁾, è detto che il curaro mescolato all'*ipoclorito di soda*, a qualche goccia d'acido cloridrico ed a quanto basta di carbonato di soda e d'*iposolfito di soda* per saturare l'acido e rendere il liquido

(1) *Alfonso Dieu*; Thèse ecc. Strasbourg, 1863.

leggermente alcalino, può impunemente essere iniettato sotto la pelle in tale quantità che, solo, avrebbe indubbiamente ucciso l'animale.

Anche il bromo distrugge perfettamente il curaro e presenta il vantaggio sul cloro di essere di facile conservazione e di facilissimo impiego. Si mettono a mutuo contatto il veleno e l'*antidoto*; compiuta la reazione si riscalda il miscuglio a bagno-maria fino a che il bromo sia completamente evaporato; allora si aggiungono alcune gocce di carbonato di soda e d'iposolfito di soda e si ottiene un liquore che usato ipodermicamente riesce affatto innocente.

Tutto ciò noi abbiamo verificato sperimentalmente, e nulla v'è da eccepire — ma non tutte le operazioni che si eseguono nel laboratorio del chimico sono possibili in quello della vivente economia: il cloro, p. es., è notorio che introdotto nel sangue distrugge immediatamente le sue essenziali proprietà; apprestando all'individuo curarizzato simile rimedio sarebbe precisamente voler aggiungere ad'un male un'altro più grave... Tutte queste sostanze sebbene valgono a modificare chimicamente il curaro, non possono quindi essere considerate come *antidoti* di detto veleno per le proprietà micidiali che alla loro volta possiedono. Potranno però sempre con grande giovamento essere applicate sulle ferite avvelenate ogni volta che fossero ancora in sito del curaro; poichè oltre l'azione chimica *neutralizzante* producono sui tessuti una specie di cauterizzazione molto salutare, che può ritardare ed anche arrestare l'assorzione del veleno. — Allo stesso potere cauterizzante devono i buoni risultati conseguiti da taluni coll'applicazione topica dell'*ioduro di potassa*, del *bi-cloruro di mercurio* (Monard e Oviedo), dell'*acido nitrico* (Fontana), dell'*acido solforico* e della *potassa caustica* (A. Reynoso).

C. *Soccorsi fisiologici.* — Poniamo in quest'ultima cate-

goria la *stricnina* avendo il chiarissimo cav. sig. dott. *Luigi Vella* indicata col nome di *neutralizzazione fisiologica* la prelesà azione *contraria* e *reciproca* fra il curaro e la *stricnina*, — dopo però che il defunto illustre prof. *Piria* ebbe dichiarato: *che queste due sostanze non hanno alcuna azione chimica l'una sull'altra*.

Nel 1854 *Virchow* fece un grande numero di esperienze allo scopo di conoscere se il curaro potesse essere il contravveleno della *stricnina*, e viceversa. Quelle ricerche non diedero risultati decisivi, ed il problema rimaneva insoluto.⁽¹⁾

Due anni dopo *Harley* di Londra intraprese nuove esperienze. Le più significanti sono le tre seguenti:

1.° Una rana è avvelenata con $\frac{1}{500}$ parte di grano di curaro, e tre minuti dopo essere divenuta insensibile s' inietta $\frac{1}{120}$ parte di grano d' acetato di *stricnina* nell' addome. In capo a cinque minuti la rana ha riacquisita la sensibilità.

2.° Una rana è avvelenata con $\frac{1}{120}$ di grano di *stricnina*; tre minuti dopo che si è manifestato il tetano, s' introduce sotto la pelle del dorso $\frac{1}{300}$ di grano di curaro: dopo sette minuti il tetano era scomparso.

3.° S' iniettano simultaneamente $\frac{1}{500}$ di grano di curaro e $\frac{1}{40}$ di *stricnina* nel ventre d' una rana: dopo cinque minuti è fortemente tetanizzata; in capo ad altri 20 minuti è ritornata flaccida; — il giorno susseguente la rana sta benissimo.

In base a questi risultati l' autore credette di poter affermare che i due veleni agiscono positivamente come antidoti l' uno dell' altro⁽²⁾.

Pelikan, *Martin-Magron* ed altri sostennero — teorizzando — le conclusioni del fisiologo inglese; mentre *Vul-*

(1) Vedi la cit. op. di *Alvaro Reynoso*.

(2) *Archives générales de médecine*; 1856.

pian — che sperimentava — trovò di doverle combattere a spada tratta. Dopo di avere sperimentalmente confutato una ad una le ragioni accampate d'Harley ⁽¹⁾ — cioè che d'altrende non era molto difficile a farsi — dopo di avere messo in chiaro tutti gli errori e le cause che li originarono, variando e moltiplicando le proprie esperienze, *Vulpian*, studiati a fondo i fenomeni dei parziali avvelenamenti e del doppio veneficio (due tossici amministrati simultaneamente ad uno stesso animale), ha dimostrato colla maggior evidenza possibile: che il curaro e la stricnina sono affatto indipendenti nei loro effetti, l'uno agendo sui nervi motori, l'altro invece sul midollo spinale; motivo per cui questi due veleni non potranno mai scambievolmente neutralizzarsi in seno all'organismo neppure in senso fisiologico.

Bernard fino dall'esordire de' suoi studj sul curaro esplicitamente dichiarava: che amministrando d'una sola volta ad un animale stricnina e curaro RENDESI DOPPIAMENTE CERTA LA SUA MORTE. Ancora adesso in una lezione detta al Collegio di Francia ⁽²⁾, ebbe a pronunciare le seguenti parole: « Les deux poisons, — la strychnine et le curare, — introduits à la fois dans l'organisme agissent chacun de leur côté sans s'inquiéter l'un de l'autre; il conservent tous deux leur action propre. En un mot, nous ne croyons pas à l'antagonisme du curare et la strychnine ». E più oltre: « La strychnine et le curare sont tellement différents l'un de l'autre que la comparaison entre ces deux poisons conduit, sur presque tous les points, à constater des caractères opposés ». — Tuttavia egli non si fece scrupolo alcuno di comunicare all'Accademia delle scienze di Parigi i risultati delle esperienze eseguite da uno fra i suoi più distinti allievi — il sullodato dott. *Vella*,

(1) *Union médicale*; 1857; n. 7.

(2) *Revue ecc.* giugno 1865.

attualmente professore all'Università di Bologna — sull'azione comparativa del curaro e della stricnina *tendenti a dimostrarne il perfetto antagonismo* . . . acquistandosi di questa maniera le poco benevoli osservazioni di *Martin-Magron* e *Buisson*.⁽¹⁾ — i quali essendo contrari ad ogni idea d'antagonismo fra questi due veleni, credettero necessario di *provare l'identità degli effetti* ⁽²⁾. Ma sapete come rispose loro il grande fisiologo? Udite, o signori, le stesse sue parole e giudicatene da voi medesimi:

« Perchè si abbia a poter dire che due sostanze sono identiche, conviene ch'esse producano eguali effetti e che li producano sempre della stessa maniera e nelle medesime circostanze. È questo un punto cardinale che giammai devesi perdere di vista onde non smarrirsi in mezzo all'oscurità ed alle complicazioni delle esperienze fisiologiche. Che importa se vi sono effetti comuni e identici da una parte e dall'altra? Dacchè una sola proprietà differisce basta per non confondere fra loro due sostanze.

È bensì vero che l'avvelenamento stricnico può in date circostanze determinare la morte dei nervi motori; ma ciò dipende dall'influenza di condizioni affatto speciali, e producesi per un meccanismo tutto diverso da quello del curaro. Senza dubbio avrà un momento in cui tutti i veleni e tutti gli animali attossicati si rassomigliano, nel senso che tutti muojono e che le proprietà dei loro tessuti vanno a cessare completamente. Qualunque siasi l'elemento istologico pel primo aggredito, i risultati ultimi finiscono per confondersi.

Ma quando si vuole rischiarare una questione non devesi andare in traccia di comparazioni forzate, oppure immaginare ogni sorta di complicazioni. — *chercher midi à quatorze heures* — come dicesi volgarmente..... Fac-

⁽¹⁾ *Annales de la société de biologie*; septembre, 1850.

⁽²⁾ *Journal de Physiologie*; t. II, p. 473, e t. III, p. 323.

ciamo dunque le esperienze più semplici ma in modo rigorosamente comparativo. « — E qui Bernard riporta alcune esperienze sui conigli e sulle rane da lui fatte appunto per confrontare gli effetti del curaro e della stricnina; dalle quali oltre l'enorme differenza nella sindrome — come anche noi abbiamo altra volta fatto rimarcare — risulta: *che gli effetti del curaro si manifestano più sollecitamente di quelli della stricnina; che gli animali quando superano il beneficio gli stricnizzati si rimettono più prontamente; che infine, quando muojono, i nervi di quest'ultimi sono sensibilissimi alle eccitazioni elettriche.* Poi prosegue così: « La differenza tra gli effetti del curaro e quelli della stricnina è dunque grandissima e fu da noi limpidamente dimostrata. Vi sono però dei fatti comuni a questi due veleni; i quali per una certa similitudine possono facilmente trarre in inganno. Nell'estate, a' cagion d'esempio, qualche volta avviene che i nervi delle rane avvelenate colla stricnina perdono più o meno la loro eccitabilità allo stimolo elettrico: può succedere altresì, quando il veleno è estremamente rapido e violento, che le convulsioni durino brevissimo tempo e passino quasi inosservate. Ma anche in simili casi vi è sempre un carattere essenziale che distingue completamente gli effetti della stricnina da quelli del curaro; e questo consiste in ciò che nel *stricnismo* il sistema nervoso sensibile è assalito prima del sistema nervoso motore — quest'ultimo non viene colpito che in seguito; mentre nel *curarismo* succede precisamente il contrario — l'ultimo a morire è il sistema nervoso sensibile. La questione si riduce a questo: *determinare l'elemento che pel primo viene aggresso*; — è la sola cosa che noi possiamo fare e che sia di qualche interesse, giacchè fra i diversi veleni non esiste altra differenza. Qualunque sia l'elemento offeso per il primo, tutti gli altri deggiono necessariamente perire in seguito;

dacchè l'organismo non può più funzionare. — La conseguenza che da ciò s' inferisce è questa: che se vuolsi convenientemente apalizzare i fatti, non è di certo l'ultimo stadio dell'avvelenamento che bisogna considerare, ma piuttosto il suo principio, *che è l'unico speciale*.

In conclusione Bernard, nel mentre condivide interamente l'opinione di Martin-Magron e Buisson in quanto la strichina ed il curaro non sono l'antidoto l'una dell'altro, combatte energicamente la pretensione che questi due veleni producano i medesimi effetti. « Essi credettero, soggiunge egli, che per essere logici e per distruggere l'idea d'antagonismo, bisognasse provare che queste due sostanze hanno proprietà comuni: qui comincia il loro errore. In fatto di scienza necessita in primo luogo osservare bene, non andare oltre il più rigido positivismo, dei risultati sperimentali e tenersi sempre vicinissimi ai fenomeni osservati nel darne la spiegazione. Non conviene essere sempre rigorosamente logici nella coordinazione dei fatti presenti, poichè il più sovente ignoriamo molte cose intorno ad essi; certi fatti che ora ci sembrano contraddittorj, possono più tardi conciliarsi benissimo col soccorso d'altri fatti *intermediarij* oggidì non ancora conosciuti..... Così, SE È GIUSTO DI RIGETTARE L'INTERPRETAZIONE DATA DAL VELLA AI FENOMENI CURARO-STRICNICI, i fatti da lui avanzati non restano per questo meno veri e conviene francamente accettarli invece di studiarli a trovar modo — come tentano di fare Martin-Magron e Buisson — di piegarli a false e contraddittorie teorie. Si ha un gran torto di voler fare prevalere il ragionamento sull'esperienza nelle questioni così semplici come questa che esaminiamo. In realtà è tale la nostra ignoranza su tutti i punti delle differenti azioni tossiche, che siamo costretti — se vogliamo dirigerci con maggior sicurezza — a rimanere sempre entro la ristretta cerchia dei fatti. Noi non sappiamo cos'è un veleno, tanto meno poi un contravveleno,

un antidoto. Noi non conosciamo che delle azioni o dei fenomeni che si aggiungono o si mascherano; non già delle forze tossiche e antitossiche. Un contravveleno non è una sostanza che neutralizza il veleno contro il quale lo si impiega; è semplicemente un agente che in seno all'economia animale crea novelle condizioni, le quali possono influenzare il meccanismo dell'avvelenamento. »

Come dicemmo, il Vella compì nel 1859 all'Accademia di Medicina di Parigi il risultato delle sue esperienze dirette a dimostrare che la stricnina è d'azione contraria al curaro. Le prove tentate in proposito, e che raggiunsero il cospicuo numero di 97, furono fatte parte a Torino, in concorso degli illustri professori *Ercolani*, *Tommasi* e *Piria*, e parte a Parigi alla presenza di *Claudio Bernard*. Le medesime possono essere riassunte e classate in due distinte categorie: . . .

Nella prima gli animali avvelenati per l'ingestione della stricnina nel ventricolo ricevettero nel sangue dosi successive di curaro capaci di neutralizzare completamente l'azione tossica del primo veleno e tali da ristabilire perfettamente gli animali cimentati.

Nella seconda categoria si iniettò nel sangue degli animali una miscela di stricnina e di curaro che rimase pienamente senza azione, mentre che un animale nelle precise condizioni di mole, età e robustezza moriva per la sola dose di stricnina.

A controllo del risultato delle citate esperienze furono per parecchi giorni lasciati in riposo gli animali che assoggettati alla stricnina ebbero questo veleno neutralizzato dal curaro e ridotti, per quanto fu possibile, nelle primitive fisiologiche condizioni, fu loro amministrata la sola stricnina a quella stessa dose con cui antecedentemente fu data in unione al curaro: e gli animali tutti rapidamente morirono.

In base a questi esperimenti il Vella si è creduto autorizzato ad inferire ed a formulare questa conclusione:

« Il curaro può in modo completo distruggere gli effetti di una dose di stricnina che sia mortale quando la si inietta, sia solo nel ventricolo sia nelle vene. — Il curaro è il vero antidoto della stricnina ».

Anch' io e Dell'Acqua lusingandoci che la stricnina potesse valere qualche cosa contro il veneficio curarico, intraprendemmo nel 1863 una serie d'esperienze in proposito. Innanzi tutto abbiamo voluto stabilire l'azione della stricnina sui cani, data a dosi diverse onde meglio poter procedere a confronti e ad induzioni. Cimentammo all'uopo per diversi altri o vie d'introduzione il *solfato di stricnina* di cui era fornito il nostro laboratorio, ed i risultati li abbiamo consegnati nel seguente prospetto:

N. progress.	Solfato stricnino		Peso del cane (1)	Atrio di applicazione	Effetti primi		Effetti ultimi	
	stato	dose			grado	tempo (2)	grado	tempo
1	solida	milligr. 5	kil. 4	ventricolo	avvelenamento	28 m.	salute (3)	4 ore
2	"	centigr. 3	" 8	id.	id.	60 m.	id.	6 "
3	"	" 5	" 6	id.	id.	15 m.	morte	1 "
4	soluzione	milligr. 8	kil. 4 1/2	ano	nessun effetto	—	salute	—
5	"	centigr. 1	" 4 1/2	id.	avvelenamento	17 m.	id.	8 ore
6	"	" 3	" 3 1/2	id.	id.	10 m.	morte	1 "
7	solida	milligr. 5	kil. 7	ipodermico	avvelenamento	20 m.	salute	50 m.
8	"	centigr. 1	" 6	id.	id.	8 m.	morte	48 m.
9	"	" 3	" 8 1/2	id.	id.	7 m.	id.	2 m.
10	soluzione	milligr. 3	kil. 4	vene	avvelenamento	immediato	salute	90 m.
11	"	centigr. 5	" 4	id.	id.	id.	id.	10 ore
12	"	centigr. 2	" 6 1/2	id.	id.	id.	morte	3 m.

(1) I cani adoperati furono sempre tenuti a digiuno almeno per 12 ore.

(2) Si intende il tempo trascorso dall'applicazione del veleno fino all'apparizione de' suoi effetti.

(3) Dichiaravamo stato di salute quello in cui, oltre alla scomparsa d'ogni spastica contrazione, constatammo ritornata la solita vivacità dell'animale, rimesso l'appetito ed affatto quiete le due importanti funzioni del circolo e del respiro.

Tenuto calcolo del grado, della forza venefica del nostro sale stricnico, procedemmo sui cani alle seguenti prove: 1.° amministrammo il curaro, quindi la stricnina; 2.° all'avvelenamento stricnico opponemmo la curarizzazione; 3.° amministrazione contemporanea dei due veleni.

Quali ne fossero i risultati, Voi miei carissimi colleghi, lo sapete. Contrariamente alla nostra aspettazione, quantunque in modo diverso avessimo combinati gli antidoti e variato anche l'ordine di tempo di loro amministrazione (successiva e contemporanea), l'esito fu sempre la morte!

Che se ciò noi medesimi sorprese grandemente, tanto più doveva recare stupore a coloro i quali avevano ottenuto precisamente il contrario. Non parlo dell'illustre Vella, che non credette opportuno di scendere fino a noi ed occuparsi dei poveri nostri studj; ma di una non meno illustre e distinta capacità scientifica qual'è l'Ercolani, già Deputato al Parlamento. Con quella squisitezza di modi che lo distingue, Egli non tardò manifestarci con lettera garbatissima la strana impressione cagionatagli dalla lettura della parte del nostro lavoro che tratta degli antidoti, e ci impegnava a verificar meglio ciò che noi credevamo sufficientemente appurato. Potete figurarvi dopo simile incitamento di qual lena e con quanto zelo noi avessimo riprese le nostre esperienze se non ci avesse fatto assoluto difetto il curaro.... Ma tormentato incessantemente dalla brama di rifare da capo quegli studj, a rischio di passare per poco discreto richiesi, come sapete, e ottenni dall'Osculati un'altro, poco di veleno Orekonos e Yaguas. — Eccovi in breve quello che ho fatto ed i risultati delle nuove mie ricerche.

I caratteri fisico-chimici e fisiologici della stricnina di cui doveva valermi non erano tali da ispirare tutta la fiducia; e volendo procedere con ogni possibile cautela ed esattezza, stimai anzi tutto necessario di pregare il mio collega Vietti volesse prendersi l'incarico di pre-

pararmi un *purissimo* solfato stricnico. Come sempre, egli rispose anche stavolta molto cortesemente alla mia richiesta, e subito s'accinse all'operazione. Sciolto il sale stricnico impuro nell'acqua distillata calda e filtrata la soluzione, rimase sulla carta un copioso polviscolo bianco, che trattato con diversi reagenti risultò composto di pura calce. Il liquido ottenuto per filtrazione, evaporato a concentrazione, depose dei cristalli di stricnina, bisolfato di stricnina e solfato neutro di stricnina (prevalente). Ridisciolti l'alcaloide ed i due sali nell'acqua distillata si ottenne, coll'aggiunta di acido solforico, un solo solfato acido, cioè un bisolfato di stricnina cristallizzato in bellissimi aghi sottili, setacei, di lucentezza vetrosa ed inalterabili all'aria.

Così, in possesso di un sale stricnico purissimo ed omogeneo, passai a ricercarne la dose *tolterabile* e *intollerabile* colla vita. — In seguito a molti esperimenti istituiti sui cani di mezzana grandezza, tenuti a digiuno per 12 ore circa ed in buon stato di salute, ho potuto stabilire colla massima precisione, che:

1.° 5 milligr. di bisolfato stricnico sciolto in grammi 10 di acqua distillata ed iniettati nel ventricolo impiegano da 18 a 24 minuti a produrre i primi segni d'avvelenamento; la morte sopraggiunge dopo altri 20' — 30';

2.° la stessa dose di veleno sciolto nell'alcool comune ed amministrato per il medesimo atrio dà segni della sua azione dopo 5' ed uccide l'animale entro mezz'ora;

3.° 3 milligr. di veleno sciolto in 5 grammi d'alcool a 36° agiscono come 5. milligr. sciolti nell'alcool allungato;

4.° diminuendo di 1 milligr. la dose della stricnina in queste tre formole producesi gravissimo avvelenamento, quasi mai la morte.

5.° Il bisolfato di stricnina alla dose di 3 milligr. sciolto nell'alcool comune ed iniettato nel retto; oppure inoculato ipodermicamente allo stato solido, determina il primo ac-

cesso tetanico dopo 5' e la morte 10' più tardi: — sciogliendone solamente 2 milligr. nell'alcool assoluto ed amministrandoli per clistere, ottiensi il medesimo risultato;

6.° 1 milligr. di questo sale sciolto in 3 grammi d'acqua distillata e rapidamente iniettato nelle giugulari dei cani di piccola mole, li tetanizza istantaneamente e la maggior parte delle volte soccombono a questo primo accesso. — La stessa dose di stricnina iniettata nella stessa maniera nei cani di mediocre statura, oppure introdotta lentamente nelle giugulari — ed anche quando è propinata d'un solo tratto entro una vena tarsale — produce avvelenamento grave, ma non la morte;

7.° una soluzione aquosa di milligr. 1,5 bisolfato stricnico iniettata d'una sola volta nelle vene, uccide quasi istantaneamente anche un cane di grossa mole.

Perfettamente *titolato* il curaro, sicurissimo della forza tossica del bisolfato di stricnina diedi manò ai seguenti esperimenti:

Esperienza 11. — 20 marzo 1865. — Alle ore 9, 18' di mattina introduco sotto la pelle di un piccolo cane (gr. 5100 di peso) una mistura in polvere composta di milligr. 3 solfato stricnina e milligr. 15 curaro.

Alle 9, 25' leggier accesso tetanico.

— 9, 28' paralisi generale con *strabismo e sussulti muscolari istantanei*.

— 9, 33' morte.

Esperienza 12. — d.d. — Alle ore 10 ant. un cane del peso di gr. 8000 subisce la medesima operazione e riceve una eguale dose di mistura solida curaro-stricnica.

Ora dell'inoculazione 10, 4'.

Dopo 10 minuti il paziente è alquanto irrequieto ed ha il respiro ed i polsi celeri.

Alle ore 10, 18' cadde al suolo per paralisi curarica, ma ha *le arti posteriori rigide*.

Alle 10, 30' muore *tranquillamente*.

Esperienza 13. — 21 marzo. — Cane del peso di gramm. 6180, a digiuno da 16 ore.

Alle 10 ant. inserisco nel cellulare sotto-cutaneo un pezzettino solido di curaro del peso di centigr. 1, 5. Contemporaneamente inietto colla sonda esofagea nel ventricolo milligr. 5 stricnina sciolta in grammi 10 aqua distillata.

Alle ore 10, 20' l'animale presenta tutti i sintomi di gravissima curarizzazione. Dieci minuti più tardi muore come non avesse preso altro che curaro.

Esperienza 14. — d.d. — Cane del peso di gramm. 7000, a digiuno da 17 ore circa.

Ripeto l'esperimento 13, sostituendo all'aqua distillata grammi 5 d'alcool comune.

Ora dell'inoculazione 11, 7'.

Alle 11, 13' accesso tetanico, che si rinnova al più lieve tocco dell'animale.

Ore 11, 25' Il tetano è cessato, meno un poco di strabismo; ma l'animale è agonizzante.

Alle 11, 38' muore.

Esperienza 15. — 22 d. — Cane del peso di gr. 7000.

Ore 9 di mattina. Iniezione nel retto di 3 milligr. stricnina e 3 centigr. curaro; il tutto sciolto in grammi 6 alcool allungato.

Ore 9, 5'. Accesso tetanico violentissimo.

— 9, 12'. Presenta qualche miglioramento.

— 9, 20'. Morte.

Esperienza 16. — d.d. — Cane incirca dello stesso peso, assai vivace ed affamato da lungo digiuno.

Ore 10 ant. Inoculazione ipodermica di milligr. 15 curaro.

— 10, 15'. Primi sintomi di veneficio — Iniezione nel retto di 3 milligr. sale stricnico sciolto in grammi 6 alcool allungato.

— 10, 20'. Paralisi generale; nessun segno di tetano.

— 10, 45'. Muore perfettamente curarizzato.

Esperienza 17. — 23 d. — Cane del peso di chilogr. 7. 850.

Injetto nella giugulare sinistra un centigr. di curaro sciolto in due grammi d'acqua distillata al momento istesso del primo assalto tetanico provocato da una dose mortale di stricnina stata amministrata per la via ipodermica. La contrattura spasmodica e violenta dei muscoli cessa istantaneamente; tutte le articolazioni del corpo e delle estremità si rilasciano e divengono floscie, ma l'animale due minuti dopo cessa di vivere.

Esperienza 18. — d.d. — Injetto nelle giugulari d'un cane robusto, che aveva subito con esito felice l'allacciatura della vena porta, una soluzione aquosa di centigr. 1 curaro e milligr. 1 $\frac{1}{2}$ stricnina. — Si manifestano all'istante leggieri convulsioni muscolari, principalmente nelle estremità, e dopo 1' m e 40" l'animale muore.

Esperienza 19. — d.d. — Cane che non mangia da 24 ore, del peso di chilogr. 5,500.

Ore 10 ant. Iniezione ipodermica di milligr. 15 curaro sciolto in grammi 1, 5 acqua distillata.

Ore 10, 15'. Avvelenamento.

— 10, 18'. Paralisi. Iniezione nella giugolare destra di un milligr. di stricnina sciolta in 3 gram. acqua distillata. — Nessun effetto.

— 10, 22'. L'animale è agonizzante.

— 10, 30'. Morte.

Ho ripetuto questi esperimenti diverse volte; ne ho rifatti molti alla presenza di onorevolissimi colleghi insegnanti e di numerosa scolaresca; tenni calcolo esatissimo di tutte le circostanze ordinarie ed accidentali capaci d'influire di qualche maniera tanto sugli animali sottoposti all'esperimentazione che sulle sostanze venefiche; vi posi infine tutta la cura immaginabile nel precisare le dosi, il

tempo, nel constatare e comparare gli effetti, ma l'esito fu, come sempre ed in tutti i casi, la morte.

Mi credetti in dovere d'informare il prof. Ercolani di quanto aveva fatto e dei risultati ottenuti. — Egli rispondevami ne' seguenti termini :

Bologna il 29 giugno 1865.

« Carissimo Sig. Moroni ».

.....
« In quanto all'azione antagonista della stricnina e del curaro, io non saprei che dirle. Quando si esperimentava col Vella a Torino, furono presenti agli esperimenti il prof. Tommasi ed il Piria, e dai risultati ottenuti sorse l'idea di applicare il curaro al tetano. — Da quanto leggo nella sua carissima parmi che fra i nostri e i di Lei esperimenti siavi una differenza, ed è che noi iniettammo sempre per le giugulari direttamente nel sangue i due veleni. La dose precisamente letale si dell'uno che dell'altro veleno è variabile al variare della mole degli animali. Ora non saprei più dirle quali fossero le dosi pei piccoli, mezzani e grossi cani che ci risultarono dalle diverse esperimentazioni, ma questo non è grave male giacchè non ci fu difficile determinarlo, e mescolando i due veleni quando non colpimmo nel segno, avevamo la morte o per la stricnina o pel curaro, l di cui fenomeni non si ponno confondere. — Le sarò gratissimo se Ella vorrà tentare anche coll'iniezione nelle giugulari, tanto più che il consumo del curaro e della stricnina è molto piccolo. Iniettavamo verso il cuore. — Ella che ha tanto e così bene esperimentato e studiati gli effetti del curaro e della stricnina, adoperando piccolissime dosi di veleni mescolati potrà studiare le differenze che insorgono nella manifestazione esteriore dei fenomeni. Si fu per questa via che

avendo prevalenza di fenomeni curarici o stricnici venimmo nell'idea di bilanciarli nella loro istantanea azione. — La ragione della discrepanza credo stia in questo, che col metodo endermico o per l'intestino, l'assorbimento seguita a portare nell'organismo più veleno di quello che ne viene eliminato per le vie orinarie. Le dò un esempio. Se non erro 18 centigr. di stricnina portati direttamente nel sangue di un cavallo lo uccidono in brevissimo tempo. La dose raddoppiata può essere iniettata ad intervalli nello spazio di un' ora e senza cagionare la morte, la quale solo avviene nel momento che 15 o 18 centigr. di veleno si trovano nell'organismo, o, in altri termini, quando l'eliminazione non bilancia l'introduzione.

« Eccole in compendio le idee ed i fatti che governarono i nostri esperimenti, dei quali sono dolente di non poterle fornire i minuti ragguagli per la sola ragione che non ne conservai gli appunti, nè credo che il Vella lo facesse ».

.
Nel frattempo persistendo in queste ricerche, mi è accaduto di osservare il caso seguente :

Esperienza 20. — 28 giugno. — Ad un cane di anni 2 d'età, del peso di chilogr. 6, 300 ben pascluto e vivacissimo iniettai sotto la pelle una dose mortale di stricnina sciolta in gr. 05 aqua distillata. In attesa che producesse i suoi effetti misi allo scoperto sulla faccia esterna del tarso destro una bella vena sotto-cutanea nella quale introdussi la punta lanceolata del cannello d'una piccola siringa carica di 15 milligr. di curaro sciolto in gr. 04 aqua distillata. — Al primo manifestarsi del veneficio stricnico spinsi lo stantuffo della siringa; ma questo, volle il caso, non combaciasse esattamente colla superficie interna del cilindro e permettesse che rifluisse al di quà dello stantuffo medesimo una terza parte circa del liquido contenutovi. Ritirai la cannuccia e chiusi la ferita con due punti di cucitura.

Messo in libertà l'animale non poteva reggersi in piedi; ebbe ancora due leggerissimi accessi tetanici, poi si alzò barcollante e andò poggiarsi contro la gamba di un tavolo. Poco a poco si rimise in forza e si ristabilì perfettamente in salute.

L'esito insperato ed affatto nuovo di questo esperimento mi sorprese grandemente e, tanto per ottemperare all'invito dell'illustre Ercolani come per trovare la ragione di un successo così favorevole al giudizio proferito dall'illustre Vella quanto contrario ad ogni mia previsione, diedi il seguente indirizzo alle mie ricerche :

Esperienza 21. — d.d. — Cane attempato, di grossa mole, stato morsicato alla nuca da un cane sospetto di rabbia: presentemente in stato normale di salute.

Alle ore 11 di mattina deposi nel cellulare sotto-cutaneo milligr. 3 stricnina.

— 11, 10' accesso tetanico violentissimo. Iniezione pronta nella giugolare di $\frac{1}{2}$ di una soluzione aquosa di centigr. 4, 5 curaro. — Cessano all'istante le contrazioni muscolari. La respirazione è anelante; i battiti cardiaci tumultuosi, violenti, disordinati; i polsi sfuggevoli.

— 11, 16' ritornano gli spasimi convulsivi dei muscoli. Injetto nella giugolare il resto della soluzione curarica: tosto cessa la contrattura tetanica degli arti; poco a poco si rilasciano anche gli altri muscoli e l'avvelenamento sembra volgere in bene.

— 11, 28' il paziente ha l'occhio immobile, pupilla dilatata, paralisi delle estremità, coda rigida, insensibilità completa generale; respiro corto, assai lento; polsi piccolissimi e celerissimi — i battiti del cuore sono appena percettibili.

— 11, 55' muore.

Esperienza 22. — d.d. Cane del peso di chilogr. 8.

Alle ore 12 merid. innesto sotto la pelle un pezzettino di curaro del peso di cent. 1,5.

— 12,12' primi sintomi d'avvelenamento. Iniezione lenta

nella vena tarsica sotto-cutanea della metà di una soluzione aquosa di milligr. 1,5 stricnina. — Nessuna reazione fisiologica.

— 12,25' paralisi. Injetto l'altra metà della soluzione stricnica.

— 12, 48' morte accompagnata da tutti i fenomeni della curarizzazione.

Esperienza 23. — 29 d. — Cagnetta adulta del peso di soli chilogr. 3, 500.

Preparata una soluzione con acqua distill. gr. 0,5 e bisolfato di stricnina milligr. 1, vi aggiunti milligr. 8 curaro e l'injettai nella giugulare destra d'una sola volta.

La paziente provò qualche leggiera e fugace disturbo nel circolo e nella respirazione. Posta in libertà si mise a correre ed a saltellare allegramente come prima dell'operazione, e null'altro ebbe a soffrire.

Esperienza 24. — 1 luglio — Ripeto sullo stesso soggetto l'esperienza 23, colla differenza che la dose della stricnina è di milligr. 1,5. — Terminata l'iniezione l'animale muore tetanizzato.

Esperienza 25. — d. d. — Cane del peso di chilogr. 7.

Iniezione nella giugulare destra della mistura seguente:

Bisolfato stricnico milligr. 1,5

Curaro » 10

Aqua distillata . . . gr. 1

L'iniezione è praticata lentamente, impiegandosi 1 minuto di tempo.

L'animale è subito colpito da generale paralisi, e muore 3 minuti dopo.

Esperienza 26. — d. d. — In un cane di egual peso ripeto quest'ultima esperienza, diminuendo di milligr. 2 la dose di curaro. — Due minuti dopo muore tetanizzato.

Esperienza 27. — d. d. — Ripeto l'esperienza 23, raddoppiando la dose dei due veleni. — L'animale muore istantaneamente senza convulsioni.

Esperienza 28. — 2 d. — Cane del peso di chilogr. 6.

Scioglo in un grammo di acqua distillata:

Curaro centigr. 1

Bisolfato di stricnina milligr. 3

Alle 9 ore ant. inietto questa doppia soluzione nel cellulare sotto-cutaneo;

— 9 ore e 9' accesso tetanico che tosto si dissipa. L'animale è agitatissimo;

9,15' dorso inarcato; coda tesa; tutta la muscolatura è fortemente contratta. Però il paziente si regge in piedi;

— 9,40' i fenomeni stricnici diminuiscono gradatamente. L'animale cammina con maggior facilità ed è più tranquillo;

— 11 perfetta salute.

Esperienza 29. — d. d. Ripeto lo stesso esperimento in altro cane del peso di chilogr. 6. 580. La dose però del curaro è portata a centigr. 1,5.

Dopo 10' convulsioni stricniche violentissime;

5' più tardi scomparsa totale dei fenomeni stricnici e manifestazione del veneficio curarico.

Un'ora dopo l'iniezione l'animale moriva.

Riferisco per ultimo la seguente:

Esperienza 30. — d. d. — Cane barbone sano e robusto, del peso di chilogr. 11, 800, che non mangia da jeri a questa parte.

Alle ore 11,45' introduco in una piccola saccoccia sotto-dermica fatta per smagliamento di connettivo milligr. 3 stricnina in polvere. Dispongo ogni cosa per praticare un' iniezione curarica nelle vene al primo manifestarsi del veneficio, composta di curaro milligr. 15, aqua gramm. 1.

Alle ore 11, 52' si rilevano i primi indizj d'avvelenamento: 2 minuti più tardi convulsioni tetaniche violentissime. Inietto sollecitamente nella giugulare sinistra metà la soluzione curarica: l'accesso tetanico cessa sull'istante.

Alle ore 12 merid. l'animale viene di bel nuovo aggredito dalle convulsioni. Ripeto l'iniezione — metà solamente la soluzione rimasta nella siringa.

Le convulsioni si dileguano rapidamente.

Alle ore 12,10' altro accesso tetanico, ma assai debole e di breve durata. Inietto l'ultima porzione della soluzione curarica.

Il paziente non è più molestato da convulsioni; è alquanto prostrato di forze; minge ripetutamente ed ha qualche urto di vomito.

Alle ore 3 pom. mangia di buon appetito un pezzo di carne equina lessata e beve molt'aqua. È allegro; cammina speditamente.

Il giorno susseguente lo ritrovai in perfetta salute.

Queste esperienze dimostrano: 1.^o che il curaro e la stricnina introdotti contemporaneamente nel sangue a dose tossica (mortale, *non tollerabile colla vita*) uccidono *sempre e irremissibilmente* gli animali; 2.^o quando trovasi in circolo nel medesimo momento una dose mortale di stricnina ed una dose non tossica (*tollerabile colla vita*) di curaro, l'animale potrà provare gli effetti venefici dell'una o dell'altra sostanza, ma ne sortirà colla vita salva.

Era dunque interamente condizionato alla *dose* del curaro il segreto della *neutralizzazione* (Vella) di questo veleno e della stricnina: casualmente lo abbiamo scoperto nell'eseguire la riferita esperienza 20. Se il Vella ce lo avesse detto prima avrebbe reso più facili e spediti i nostri studj. Ora poi che le nostre faticose ricerche ci disvelarono questa circostanza di fatto essenzialissima, la troviamo accennata da Bernard in un *estratto* delle sue lezioni pubblicato nella *Revue des cours scientifiques* ecc. (10 giugno 1865). Eccone le testuali parole:

« . . . si dans le mélange formé par M. Vella la dose de strychnine était toxique, celle du curare ne l'était pas. » E più oltre: « On ne doit pas oublier que dans

toutes les expériences de M. Vella les doses de curare employées étaient *non mortelles* et toujours simplement thérapeutiques; et si l'on avait donné une dose de curare suffisante pour empoisonner à elle seule, l'animal n'aurait échappé à la mort par la strychnine que pour succomber à l'action du curare. »

Pertanto noi dobbiamo ammettere come verità di fatto che il curaro può qualche volta, in date circostanze ed in determinata dose, salvare dalla morte gli animali mortalmente stricnizzati. Non possiamo però per questo accettare la teoria della *neutralizzazione* del Vella, nè in senso *chimico*, nè in quello *fisiologico*: e ciò per le seguenti ragioni:

1. Se vi fosse realmente in uno o l'altro senso una vera *neutralizzazione* degli effetti tossici ogniqualvolta vengono a trovarsi a contatto nel sangue questi due veleni, ciò dovrebbe avvenire tanto per il curaro quanto per la stricnina; ma al contrario la stricnina è affatto inefficace contro l'avvelenamento curarico (Esperienza 22 ed altre).

2. Se vi fosse neutralizzazione *chimica* in seno o fuori dell'organismo tra la stricnina ed il curaro, a qualunque dose si sperimentassero — conservato il voluto rapporto quantitativo tra l'un veleno e l'altro — la neutralizzazione dovrebbe sempre operarsi. Ciocchè non avviene punto; anzi il più piccolo aumento di dose di una o di ambedue le sostanze, basta perchè gli animali avvelenati siano irremissibilmente dannati a morte (Esperienze 24, 27, e 29).

3. Se infine l'azione di queste due sostanze fosse diretta sul medesimo elemento istologico potremmo almeno comprendere la possibilità della *neutralizzazione fisiologica*. È bensì vero che tanto il curaro quanto la stricnina affettano il sistema nervoso; ma il primo aggredisce direttamente l'elemento motore, mentre il secondo colpisce innanzi tutto l'elemento sensibile, cioè la radice posteriore

dei nervi rachidiani — secondo *Stannius* —, le estremità periferiche dei nervi sensibili — secondo *Van Deen*, *Marshall-Hall*, *Brown-Séguard*, *C. Bernard* ed altri —, la sostanza grigia del midollo spinale — secondo *Magendie* e *Vulpian*. Per cui è una vera assurdità, un grossolano errore quello di attribuire al curaro e alla stricnina un reciproco potere *antagonistico fisiologico*.

In conclusione, come altra volta dicemmo, nè la stricnina è l'*antidoto del curaro*, nè questo è il *contravveleno di quella*. Non avvi *neutralizzazione* di sorta in seno alla vivente animale economia fra l'una e l'altra sostanza, ma nonostante il curaro può prestare utilissimi servigi nell'avvelenamento stricnico. Il dott. *Ritcher* di Gottinga ottenne di salvare molti animali stricnizzati col curaro e la respirazione artificiale, e ritiene che questi mezzi possano confarsi anche all'uomo, in quantochè in lui l'azione della stricnina è meno rapida e violenta che non negli animali (*). Infatti non è gran tempo che in Germania si è potuto con questi soccorsi salvare un uomo che si era avvelenato colla stricnina (*). Il curaro in simili casi opera come *medicamento* — non come *antidoto* — e questa azione medicamentosa lo credo con Bernard consistere nella sopraeccitazione impartita a tutti gli organi secretori e specialmente ai reni, per cui la stricnina è con maggior facilità e più rapidamente eliminata. — Noi abbiamo studiati gli effetti della paralisi curarica dei nervi vaso-motori e ne vedemmo il meccanismo ne' suoi diversi tempi; è quindi inutile qui soffermarci di bel nuovo in superflue considerazioni. Il curaro rompe il circuito delle azioni riflesse (paralisi dei nervi motori), e le convulsioni muscolari cessano nel medesimo istante. Nell'avvelenamento stricnico le convulsioni affaticano moltissimo i muscoli, ne esauriscono interamente

(*) *Gazette médicale de Paris*; 8 ottobre 1864.

(*) *Revue ecc.*; giugno, 1865.

le forze; in seguito possono provocare gravi congestioni viscerali, specialmente nei polmoni. Il curaro quindi solamente coll'arrestare le convulsioni arreca grande beneficio agli animali stricnizzati. Esso crea nell'organismo tali condizioni per cui può essere tollerata una dose mortale di stricnina; condizioni però *estremamente limitate* dalle quali emerge un duplice ma semplicissimo effetto medicamentoso, cioè: *arresto delle convulsioni e rapida eliminazione del veleno*.

Un altro *soccorso fisiologico* da tentarsi nell'avvelenamento per curaro sarebbe l'elettricità. L'amico mio sig. dott. Felice Dell'Acqua fu il primo a proporlo, ed io institui diversi esperimenti sulle rane e sui cani, valendomi per questi ultimi dell'elettricità galvanica a corrente indotta ed intermittente.

Il fluido elettrico essendo a giusta ragione considerato da tutti i moderni medici elettricisti come il migliore ed il più energico eccitante diretto del sistema nervoso motore, la proposta del Dell'Acqua d'applicarlo contro il curarismo era scientificamente logica ed assennata. Troppo poco invero io ho fatto per azzardare un giudizio qualunque su questo arduo problema; però in omaggio alla verità non posso tacere che tutti gli esperimenti da me tentati risposero *negativamente*, cioè in modo contrario a quello che avevamo presagito (*).

Veri *mezzi fisiologici* utilissimi nella cura del veneficio curarico sono: 1.° il *salasso*; 2.° la *respirazione artificiale*; 3.° la *trasfusione del sangue*:

Salasso. — La prima indicazione fisiologica razionale

(*) Dopo la pubblicazione del nostro primo lavoro sul curaro sortiva alla luce la dissertazione per laurea del dott. Dieu da noi più volte citata. In essa è detto che l'Alvaro tentasse con *esito favorevole* la cura elettrica nell'avvelenamento per curaro in un coniglio: però l'A. tace la fonte cui attinse questa notizia e non fa parola né della *qualità* né della *quantità* del curaro adoperato.

è di agire sul sangue in modo da liberarlo completamente e il più presto possibile dal veleno introdotto: — diminuite la quantità del sangue, e toglierete *direttamente* all'inquinato organismo una parte dell'agente tossico; — in altri termini: *salassate*, perchè qui il salasso equivale all'apertura di una *via d'eliminazione* facile, ampia e più breve che non siano la renale, l'epatica, ecc.

L'idea di ricorrere alla flebotomia in certi casi di veneficio è tutt'altro che nuova: essa sorse dal fatto che alcuni individui della specie umana ridotti a fil di vita per avvelenamento di morfina, poterono esser salvi con questo soccorso — come lo attestano gli scritti dell'*Orfila*, del *Castara*, del *Giacomini* ed i recentissimi di *Eulemburgh* e *Landois* ⁽¹⁾. Tali guarigioni però furono erroneamente interpretate: si attribuì alla morfina ed al salasso reciproche proprietà antagonistiche medicamentose e si è cercato di darne la spiegazione colla teoria degli *iper* e *ipo* stenizzanti; mentre — come Dell'Acqua ed io osservammo fino dal 1863 — doveasi dedurre semplicemente che il sangue evacuato col salasso sottraesse all'organismo parte di quel veleno che, trattenuto, avrebbe condotto a certa morte gli ammalati.

In detto anno 1863 io e Dell'Acqua abbiamo studiata sperimentalmente l'azione del salasso nel veneficio curarico, e non esitammo a consigliarlo *come mezzo di esportare dall'organismo inquinato una gran parte di veleno*: « in conclusione, abbiamo detto, il salasso non vale a togliere le conseguenze dell'avvelenamento curarico. Crediamo però che il salasso possa giovare nei leggieri avvelenamenti come mezzo atto a risolvere più presto le miti conseguenze. *Il miglior antidoto dev'essere decisamente la pronta eliminazione del veleno dall'organismo* » ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Questi due ultimi autori però propongono oltre il salasso la trasfusione di sangue preso da individui della stessa specie. — *L'Imparsiale*; n. 4, 1866.

⁽²⁾ *Moroni e Dell'Acqua*. Op. cit. — pag. 206.

La *Gazzetta medica Italiana* — *Prov. Venete* — n.º 6, 1864 ci indirizzava in un articolo bibliografico alcune osservazioni a questo proposito. Amante della critica scientifica e null' affatto di quella men che onesta, io deggio qui rispondere due sole parole:

« Ci sorprese poi grandemente, dice la *Gazzetta*, e ci dolse come gli egregi autori *Moroni* e *Dell' Acqua* abbiano potuto consigliare il *salasso* come mezzo di esportare dall'organismo inquinato, insieme al sangue, una gran parte di veleno. Cotesto errore commesso da Orfila riguardo al veneficio arsenicale gli costò sì caro, che non sarebbe stato invero a riproporsi. Infatti, o il veneficio è grave, e prima di asportare dall'organismo il veleno, bisognerà dissanguare l'individuo così che muoja svenato. O il veneficio è lieve, e in tal caso il salasso generoso non farebbe che aggravare gli effetti di quel veleno *deprimente* e *paralizzante* che viene indicato nel tetano, e contro il quale gli autori medesimi preconizzano l'alcool, l'elettricità, l'ammoniaca. Cotesto metodo, dato in mano a quelli che ammettono malattie primitive nel sangue, condurrebbe al dissanguamento per ottenere con esso la rimozione della *materia peccans*. Aggiungi che con tali premesse il salasso sarebbe indicato in tutti i veneficii, mentre invece nella massima parte riuscirebbe, nonché nocivo, micidiale ».

Io non so davvero come si abbia potuto frantendere o piuttosto trasfigurare di questa maniera il senso delle nostre parole Il *salasso*, abbiamo dichiarato, *non vale a togliere le conseguenze dell'avvelenamento curarico*, ma è un mezzo pregievolissimo per sottrarre all'organismo parte dell'inoculato veleno; cioè che equivale a dire, e nessuno può pretendere diversamente, che la *sanguigna* è *impotente a guarire il veneficio per curaro* sebbene possa *diminuire* con salutare prontezza la quantità del veleno circolante. — Il salasso è un cattivo rimedio contro l'av-

velenamento curarico; però è anche un *eccellente antidoto fisiologico*; — il medico che si prefigge in primo luogo la salvezza dell'individuo atossicato deve proscrivere dalla sua pratica la sanguigna: il fisiologo che studia la vita e con essa l'azione del veleno, poco si cale della salute del paziente e trova che il salasso è un mezzo potente per governare la forza del veneficio.

Questo volevamo dire io e Dell'Aqua nel nostro libro — nè più nè meno; ma bisognava, per intenderci, che gli onorevoli signori medici della *Gazzetta medica* di Padova fossero *meno medici ed un po' più fisiologi*. — Del resto poi deggio ora aggiungere, che le ulteriori mie ricerche ed esperienze condotte col massimo rigore e precisione di cui poteva essere capace, mi autorizzano ad affermare essere il salasso d'incontrastabile utilità contro il veneficio curarico non solamente quale *antidoto* fisiologico, ma ancora come *vero rimedio* o mezzo terapeutico per scongiurare l'effetto ultimo di questo veleno, la morte. — Eccovi, o signori, alcune prove in conferma di ciò:

Esperienze 31, 32, 33, e 34. — Dicembre 1865. — Quattro cani innestati alla regione metatarsica con una dose mortale di curaro.

All'annunziarsi dei primi sintomi di veneficio apersi loro la vena tarsica: il sangue perduto fu di 140 a 180 grammi per ognuno. L'avvelenamento progredì sino alla paralisi generale; poi si rese stazionario per qualche tempo; indi decrebbe rapidamente, e due ore dopo tutti gli animali si trovavano ripristinati in perfetta salute.

Esperienze 35, 36, 37. — d.d. — Tre cani di media taglia, ognuno dei quali riceve milligr. 15 curaro in polvere sotto la pelle alla regione ascellare destra.

Manifestatosi l'avvelenamento cavo 150 grammi di sangue dalla giugulare a due; lascio il terzo senza alcun soccorso. Quelli superarono rapidamente il veneficio e due ore più tardi saltellavano allegramente come prima, mentre quest'altro dopo un'ora era già fatto cadavere.

Tutte le volte che praticai il salasso alle giugulari dopo l'inoculazione ipodermica del curaro nella regione degli arti posteriori, oppure che la paralisi aveva già offesi i nervi dei muscoli respiratori, come anche quando casualmente non erasi potuto ottenere una sufficiente quantità di sangue, gli animali assoggettati alla prova finivano sempre per soccombere.

Va senza dire che nell'avvelenamento procurato con una dose di curaro maggiore di quella *strettamente necessaria* per produrre la morte, il salasso non potrà più riuscire d'alcuna utilità, nè come antidoto fisiologico, nè come argomento terapeutico.

Tutti questi fatti si spiegano perfettamente colle teoriche da noi esposte nella parte fisiologica del presente lavoro, ove abbiamo tenuto discorso delle leggi che governano l'assorbimento e l'eliminazione dei veleni. Qui null'altro abbiamo da aggiungere se non la preghiera agli egregi colleghi che ci trovassero meritevoli delle loro critiche osservazioni, di volerci prima fare l'onore di leggere *per disteso* il poco che abbiamo scritto affinchè il loro giudizio abbia a riuscire meglio informato ai più ovvii precetti fisiologici ed alla verità.

Respirazione artificiale. — Che se al salasso vi si associa l'altro soccorso fisiologico, quello della *respirazione artificiale*, la salvezza dell'individuo avvelenato sarà anche più sicura. Nessuno ignora le sorprendenti guarigioni conseguite con questo semplicissimo mezzo da Brodie, Alvaro Reynoso, Waterton, Sewell e Bernard; noi stessi abbiamo potuto solamente colla respirazione artificiale prolungare di qualche ora la vita di animali mortalmente curarizzati, — non però ritornarli in salute. La paralisi che minaccia immediatamente l'esistenza degli animali attossicati col curaro è quella — come abbiamo troppe volte ripetuto — dei nervi respiratori. Fintantochè sono colpiti i nervi delle estremità, quelli delle corde vocali e di altre regioni del corpo, l'animale

può ancora campare per molto tempo; ma quando la paralisi si estende ai nervi che animano i muscoli della respirazione, tosto si produce l'asfissia e per essa la morte — Dunque ciò che uccide l'animale curarizzato non è il veleno, ma bensì la distruzione dei nervi respiratorj o piuttosto l'*asfissia*, che ne è la naturale conseguenza. *Opporre agli effetti asfissianti del curaro è rendere inoffensivo questo veleno*, — onde Bernard proclamò la respirazione artificiale il vero *contravveleno* del curaro (¹).

Trasfusione del sangue. — Finalmente un *soccorso* che io reputo assai vantaggioso e validissimo a combattere il veneficio curarico è la *trasfusione del sangue*. Quantunque ne mancano ancora le prove e le necessarie dimostrazioni sperimentali, pure il ragionamento, l'induzione, l'analogia, tutto mi persuade a proporlo come argomento terapeutico di grande utilità. L'indicazione è basata sui medesimi principj tossicologici per cui abbiamo raccomandato in simile veneficio il salasso; di più qui non si avranno a temere le critiche e gli assalti poco urbani della *Gazzetta Medica Padovana*, in quanto la *materia peccans* è rimossa senza il temuto *dissanguamento*. — Intanto siamo lieti di annunziare che Bernard già fece in proposito qualche tentativo sulle rane (²) *con felice successo*, — e noi ci proponiamo dal canto nostro d'intraprendere quando che sia le più diligenti ricerche di cui saremo capaci.

(¹) *Revue*, ecc. 25 février, 1865. — L'influenza benefica della respirazione artificiale sui bruti avvelenati colla stricnina venne rilevata già da *Orfila* e diligentemente descritta nella sua *tossicologia*. Questo fatto ora è riconfermato pienamente dall'esito concorde che ebbero le ricerche sperimentali di *Schiff* e *Rosenthal*. — Vedi l'*Imparziale*, n. 15; 1867.

(²) *Revue* ecc. 26 aout, d.

CAPO II.

Azione medicamentosa del curaro.

Ora che conosciamo tutti i mezzi che la scienza e l'arte suggeriscono per venire in soccorso degli individui avvelenati col curaro; ora cioè che abbiamo schierato sotto gli occhi del medico tutti i così detti *antidoti* coi loro pregi e difetti, e quindi messo alla portata il clinico di scongiurare molti pericoli del curarismo, di governare di certa mano l'azione terapeutica e talvolta ancora il veleno procurato con questa meravigliosa droga; — ora, dico, che abbiamo esposto il modo col quale siamo riusciti a signoreggiare e dirigere a nostro talento gli effetti, l'intensità e durata d'azione del curaro, crediamo finalmente d'esserci acquistati il diritto di entrare brevemente a discorrere anche dell'*azione medicamentosa* di questo veleno, ossia dei benefici effetti che può arrecare nella cura di svariate forme morbose.

» Io (*Lussana*) sarò esplicito e franco: il curaro deve essere assolutamente bandito dalla materia medica....

» Il senso morale si ribella dal proporre per *medicamento* una sostanza, la cui azione è mortale a dosi così minime e quasi non valutabili nelle loro ultime differenze, — la cui mortifera potenza diversifica tanto secondo i diversi organismi, — la cui dosatura efficace, ma non micidiale per l'uomo, non può quindi e non può essere definita, — la cui efficacia varia moltissimo secondo le varie provenienze del preparato, — e che, in fin dei conti (siamo sinceri!), di fronte a cotanto rischio, in mezzo a

si completa incertezza, non ha dato finora nulla affatto da allietarsene per effetti curativi.

» No, o mio illustre collega! — Nulla da allietarsene. La rivista dei tentativi, che finora furono praticati nel campo clinico, venne tracciata egregiamente nel lavoro di *Moroni e Dell'Acqua*. E davvero c'è ad oltranza da sgannarsi di ogni illusione. »

Queste gravi e sconcertanti parole scriveva l'illustre Lussana nelle più volte mentovate e lodatissime *lettere* al grande psichiatro milanese. Epperò prima d'ogni altra cosa m'incombe l'obbligo di ristabilire la verità su quanto egli ha creduto di poter inferire dalli nostri scritti pubblicati.

È bensì vero che nel rovistare uno ad uno i diversi gruppi di malattie del sistema nervoso in cui venne adoperato come *rimedio* il curaro, non abbiamo trovato gran che di rallegrarsene dell'esito. Però quando Dell'Acqua ed io ebbimo a sciogliere il quesito: *Se il curaro possa essere considerato come un vero rimedio, un nuovo acquisto della farmacologia e della terapeutica*, abbiamo gettato uno sguardo sul quadro numerico che riassume l'esito avutosi in 28 casi di varie malattie trattate col curaro, che è il seguente :

Guariti	Migliorati	Nessun effetto	Morti
7	2	1	18
28			

ed in forma conclusiva abbiamo detto :

» Considerato il numero di 18 decessi su 28 malati di diverse malattie;

Tenuto calcolo dei varj modi con cui procedettero i diversi sperimentatori;

Considerato che parecchi dei riferiti casi sono censurabili per deficienza di alcune particolari notizie necessarie al migliore confronto ed a pratiche conclusioni;

AmMESSo che alcune di esse cure non sono da risguardarsi attendibili, stante il non ultimato esperimento o la mancanza di altri dati riferibili alla dose ed allo stato del medicamento, non che al modo ed al luogo di applicazione;

Presi in debita considerazione i vantaggi più o meno sentiti e duraturi verificatisi presto ed anche immediatamente in seguito alle applicazioni curative, anche in casi che sortirono esito infelice;

Siamo indotti ad ammettere in tesi generale che:

Il curaro non può ancora ritenersi come un medicamento di certo vantaggio, ma lascia lusinga di poterlo adoperare, dopo più maturi studj, come un eccellente mezzo terapeutico, per alcune particolari infermità. »

Voi vedete bene, o Signori, che l'interpretazione data da Lussana al nostro giudizio non è del tutto conforme allo spirito delle nostre convinzioni — e ne siamo in vero dolentissimi. Come medesimamente lo siamo oltre ogni dire per non potere menar buone le sue ragioni per cui vorrebbe fosse il curaro *assolutamente bandito dalla materia medica*. Io crederei peccare di sconvenienza verso sì distinto scienziato se mi facessi a motivare la seconda parte di questa mia dichiarazione. Le di lui ragioni — lo debbo dire? mancano precisamente di *razionalità* e non possono reggere al confronto dei fatti.... Sono perciò sicurissimo ch'egli non tarderà guari ricredersi da un errore in cui venne tratto, forse più che dalla propria convinzione, dal pericoloso ed irresistibile fascino che su tutti fatalmente esercita l'inorpellata parola del celebre Bernard; — il quale già ebbe infatti a chiarirsi di questa opinione, come appare dalla seguente *nota* che figura nella terza delle sullodate *lettere* del Lussana:

« A fondare un sempre più coscienzioso e perentorio riserbo nei medici contro l'uso del curaro — infruttuoso come medicamento, irreparabile come veleno — giova ricordare anco una volta le deduzioni di Bernard, relative

alle terapeutiche applicazioni del medesimo: « Potrebbe il curaro dare qualche vantaggio nelle malattie convulsive?... *Le nostre esperienze non ci provano codesta utilità.* — Il curaro usato nel tetano farebbe cessare le convulsioni; ma non lo guarirebbe ». (Cours de Médecine du Collège de France, XXV Leçons, 11 juin 1856).

« E pur troppo, soggiunge Lussana, i quattro primi tentativi che nella cura del tetano, seguita da morte, ne furono fatti in Francia, e, dietro consiglio del medico militare francese dottor Salleron, ripetuti anche in Italia nel 1859 dal sig. prof. Vella, e poscia da altri in Italia e fuori, dovrebbero bandire oramai per sempre il veleno americano dal dominio terapeutico ».

Ma noi che siamo avezzi a vedere Bernard brillare alla testa di tutti i partiti nel campo della scienza, non possiamo in questa circostanza tenere in alcun conto l'autorità invocata dal Lussana. E non crediate mica, o Signori, che Bernard pensi di adontarsi per queste e somiglianti osservazioni.... tutto al contrario anzi — ve lo dice lui stesso — e se ne fa un vanto.... « Il serait dangereux, esclama egli, d'avoir des systèmes qui prétendent toujours être immuables. Ce qu'il faut, ce sont des théories ou des idées qui nous aident à chercher, mais qui sachent *changer toutes les fois que les faits l'exigeront* pour se plier aux nouveaux progrès de la science⁽¹⁾ ». Ciocché in termini più chiari e precisi, significa che se oggi il rimedio sorte di nessun effetto lo si dovrà giudicare *pessimo* rimedio; se per caso domani guarisce un'ammalato lo si dovrà proclamare *ottimo, eccellentissimo*...! E che Bernard proceda di questa maniera ne' suoi giudizi eccovene la prova:

Come ha benissimo rilevato Lussana, nel 1856 Bernard avversava in tutti i modi possibili l'idea d'introdurre il

(¹) *Revue* ecc. n. 24; 1865.

curaro nella terapeutica, nè alcun che di buono vaticinava per l'avvenire: ma vedete — strana contraddizione! — nel 1865 sorte fuori con queste memorabili parole:

« L'azione del curaro sulle secrezioni dovrà essere presa in seria considerazione subito che questa sostanza entrerà nella terapeutica, *ciò che non può tardare ad avverarsi*. Infatti, quando le proprietà di questo veleno fossero ben determinate, perchè si dovrà biasimare il medico che applicasse al trattamento degli ammalati le conoscenze fisiologiche della propria epoca? Quasi tutti i medicamenti vennero empiricamente introdotti nella terapeutica, prima che se ne conoscessero le proprietà fisiologiche; allorchè l'azione del curaro sarà ben stabilita, sarà almeno questa una ragione per impiegarlo nel senso dei conoscimenti acquistati... » (1).

E così via di questo passo Bernard, divenute tutte fenezze per le applicazioni terapeutiche del curaro, trova molto verisimile, p. es., la credenza che questo veleno dato a piccole dosi calmasse le convulsioni dei tetanici... anzi ne spiega ingegnosamente le ragioni — e tutti i clinici converranno meco, che vinti gli spasmi convulsivi nel tetano si può considerare vinta almeno per metà la malattia. Ma Bernard non s'arresta qui: incoraggia i medici ad adoperarlo anche contro l'*épilepsie* «d'imitazione di *Thiercelin* in Francia e di *Benedict* in Austria; dice che il curaro avrebbe un'azione « *calmante particulière*, qu'on utiliserait dans l'*épilepsie*, et qui pourrait peut-être l'être également dans d'autres maladies plus ou moins analogues » (2). »

Ecco dunque mancare al benemerito Lassana l'unico sostegno cui credeva in buona fede di potersi affidare: ormai non gli rimane che la forza della propria convin-

(1) *Revue* ecc. 11 mars, 1865.

(2) *Ibid.* 10 juin, 1865.

zione, e questa — giova sperare — debbe in adesso essersi, su questo punto, alquanto affievolita. — Del resto l'oculatezza e perspicacia somma di cui è dotato ci è arrisicurissima per la prossima e completa di lui conversione.

Noi passeremo ora brevemente in rivista tutti i casi trattati col curaro noti alla scienza, che vennero a nostra cognizione: forse potremo trarne illazioni ragionate e vantaggiose al rischiaramento della verità.

I popoli selvaggi dell'America che confezionano questo veleno l'hanno in grande pregio, al dire di Humboldt e Boussingault, come rimedio corroborante dello stomaco. R. Schomburgk lo ha adoperato contro una febbre *d'ignota natura*, ma senza alcun risultato. Il dott. Hiff lo volle provare contro i *tumori freddi* (?) ⁽¹⁾. Negli anni 1865-66 venne a Parigi esperito contro il cholera, ma con esito incerto ⁽²⁾.

Ove troviamo veramente un grande numero di tentativi di cura fatti con questa sostanza, è in quel gruppo di malattie designato col nome generico di *nevrosi* (tetano, epilessia, idrofobia, spasimi in genere, ecc.), i cui momenti intimi eziologici e patologici presentansi ancora adombrati da un considerevole numero d'incognite. In questa rivista seguiremo l'ordine già altra volta tenuto da me e dal dott. Dell'Acqua, enumerando però semplicemente quei casi da noi già descritti e aggiungendo *in disteso* quelli che successivamente io ho potuto raccogliere. — In ultimo faremo tenere dietro alcune riflessioni sulla potenza medicamentosa del curaro e sull'essenza nosologica di varie nevrosi poco conosciute.

⁽¹⁾ Munter, loc. cit.

⁽²⁾ Figuier. « L'année scientifique, 1867 ». — *Le cholera à Paris en 1866.*

1.

Azione del curaro nel tetano.

Osservazione 1. — Per priorità di tempo colloco in prima riga il caso (*ottavo*) già da noi riferito di quel contadino colpito da tetano traumatico ed infruttuosamente trattato col curaro dal distinto chirurgo di New-York dottor L. A. Sayre ⁽¹⁾.

Osservazioni 2, 3, e 4. — Subito dopo vengono i tre casi del dott. Vella curati nel 1859 all'ospedale militare francese di Torino, di cui due morirono e il terzo fu salvo.

Osservazione 5. — A combattere le note illazioni cui giunse il dott. Vella, sorse tosto il dott. Manec ⁽²⁾ comunicando all'Accademia delle scienze di Parigi, nella seduta del giorno 12 settembre 1859, una dettagliata relazione sulla cura di un tetanico fatta col curaro e seguita da morte. — A questa sperienza erasi associato il prof. Vulpian. Eccone alcuni particolari:

Trattasi di un uomo robusto preso da tetano per ferita lacero-contusa alla regione scapolare, con frattura dell'omoplata. Il primo accesso ebbe luogo alla sera del giorno 8 di settembre: la prima medicazione curarica si praticò il giorno successivo — 9 — alle ore 2 pom. Nello spazio di 1, $\frac{1}{2}$ ora si inocularono, in quattro riprese, 0 gr. 015 curaro. Alle ore 3,40' inoculazione di altri 0 gr. 025, che si ripete alle 4,55'. Dopo 17' s'iniettano colla siringa di Pravaz nel cellulare sotto-cutaneo del collo 5 gocce di una soluzione di 20 centigr. curaro in

(1) *New-York journal of medicine* Marsh; 1858.

(2) *Gazette hebdomadaire*, année 1859; n. 38.

un grammo d'acqua. Alle 5,53' iniezione di 0 gr. 025 curaro, ed alle 8 l'ultima di 0 gr. 05.

Il fero morbo percorre rapidamente le ordinarie fasi senza che il paziente provasse il benchè minimo sollievo dalla medicazione eurarica: gli accessi tetanici succedonsi gli uni agli altri senza un momento di tregua; sopravviene il delirio ed alle ore 10,15' p.m. dello stesso giorno l'ammalato muore.

Non seguiremo Vulpian a Manec nelle troppo lunghe e troppo aride riflessioni che a questo caso amarono farvi sopra; teniamo però calcolo della seguente loro dichiarazione: «... Questa prova negativa non basta a far prescrivere il curaro dal trattamento del tetano; questo rimedio prudentemente adoperato è meno pericoloso di altri rimedj... Bisogna continuare le ricerche e moltiplicare le prove. »

Osservazione 6. — Il 5 ottobre 1859 il dott. Chassaignac comunicava alla *Société de chirurgie* la storia di un tetanico guarito col curaro; — eccola sommariamente:

Un giovine di 24 anni, 19 giorni dopo di avere riportato una grave ferita d'arma da fuoco al piede destro, venne repentinamente aggredito dal tetano. I sigg. dottori *Tahere e Tandre* diedero mano all'oppio, al clorofornio, al muschio ma senza verun risultato; e lo stato dell'infermo facevasi sempre più grave. Il sig. Chassaignac, chiamato due giorni dopo lo scoppio della malattia, riscontrò un trismo assai pronunciato; una contrazione invincibile degli orbicolari delle palpebre; i muscoli del petto e del collo parimenti contratti, si opponevano alla respirazione ed alla deglutizione, e tendevano l'asfissia imminente. Chiese del curaro alla farmacia *Mialhe*; — 0 gr. 10' furono incorporati ad un gliceppe di 125 gr., e somministrati a cucchiariate ogni 2 ore.

Simultaneamente si applicarono sulla piaga, non peranco cicatrizzata, compresse imbevute di una soluzione di 0 gr. 20 di curaro.

Due ore dopo il miglioramento era già sensibile; ritornò il calore, la respirazione si compiva più liberamente. Tuttavia non fu se non dopo parecchi giorni di questa cura che scomparve ogni contrattura dei muscoli (¹).

Osservazione 7. — Nella seduta del giorno 9 di novembre 1859 della stessa *Società di chirurgia* di Parigi il dottor *Follin* comunicava quest'altro caso di tetano traumatico in cui sperimentò il curaro senza alcun successo:

« Un giovine di 16 anni entra all'ospedale Necker il 16 ottobre per una piaga contusa dell'avambraccio. La piaga, dapprincipio molto dolorosa, fu sbrigliata dall'alto in basso; un piccolo focolo purulento si formò alla parte anteriore dell'avambraccio e fu aperto. Gli accidenti sembravano rimossi, quando al 3 novembre sopraggiunse una contrattura dolorosa delle mascelle; ma non fu che sei giorni appresso, al 9 novembre, che la contrattura dei muscoli della faccia, degli sterno mastoidei e della massa sacro-lombare, fece diagnosticare al sig. *Follin* un tetano traumatico acuto.

Esso adoperò del curaro somministrato dai Sigg. Mialhe e Grassi, curaro che era stato sperimentato sopra gli animali. — Alle 8 $\frac{1}{2}$ del mattino s'iniettano, mediante una siringa del *Travaz*, dieci gocce d'una soluzione al centesimo (ogni goccia pesa 3 centigrammi).

S'inietta ad ogni mezz'ora, aumentando ad ogni ripresa sino alle 26 gocce. — Fuvvi un momento in cui la contrazione delle mascelle sembrò diminuire.

Alle 4 $\frac{1}{2}$ si adoperò una soluzione più forte, somministrata parimenti dal Sig. Mialhe; s'incominciò da 5 gocce di mezz'ora in mezz'ora. — Alle 9 della sera erasi giunti a 14 gocce. I sintomi sembrano volgere al

(¹) *Journal du Progrès*; n. 12: 1859 e *Annali univers. di medicina*; Vol. CLXX, 1859.

meglio; le mascelle si allontanano alcun poco, il paziente prende un biscotto nel vino.

Alle 11 della sera, 22 gocce; soprassalto dei tendini. A mezzanotte i sintomi aumentano, difficoltà di parlare, rantolo tracheale. — Morte alle 3 del mattino.

Il sig. Follin estima a 50 centigr. la quantità del curaro iniettata dalle 8 $\frac{1}{2}$ del mattino sino alle 3 del mattino seguente.

All'autopsia non si trovarono tracce di curaro nei punti ove erano state eseguite le iniezioni. Echimosi sui nervi radiale, cubitale e mediano ⁽¹⁾ ».

Osservazioni 8, 9, e 10. — Il dott. *Spencer Wells* comunicava addì 22 novembre 1859 alla *R. medical and Surgical Society* tre casi di tetano da esso medesimo curati col curaro.

Nel primo trattavasi di un opistotono cronico, consecutivo ad una operazione d'ovariotomia. Nello spazio di sei giorni si amministrarono coi metodi endermico ed ipodermico quattro decigrammi circa di curaro. — *L'ammalata guarì.*

Il secondo caso era un tetano acuto sviluppatosi esso pure in seguito all'operazione dell'ovariotomia. Dapprima si tentò l'assafetida, poi il curaro. — Al terzo giorno di cura *l'ammalata morì.*

L'ultimo caso è relativo a un tetano che sopraggiunse quattro giorni dopo una semplicissima operazione praticata al perineo. Si amministrò prima l'oppio e l'etere, poi il curaro; da ultimo le inalazioni di cloroformio continuate per 48 ore. — L'esito della malattia fu egualmente funesto ⁽²⁾.

Osservazione 11. — Al professore di clinica medica della scuola di medicina di Bordeaux, sig. *Gintrac*, avvenne il seguente caso :

⁽¹⁾ *Annali univ. medic.* — Vol. cit., pag. 616.

⁽²⁾ *A. Dieu*, op. cit.

« Un giovane di 18 anni erasi infitto un chiodo nella pianta del piede; esso venne facilmente estratto e la piccola piaga era perfettamente cicatrizzata tre giorni dopo.

Quattordici giorni appresso, il 17 ottobre, risentì dolori nella nuca, alla regione temporo-mascellare; il domani eravi del trismo ed un principio d'opistotono.

Nei giorni seguenti l'opistotono si pronunziò d'avvantaggio. — Cefalalgia, convessità del tronco in avanti, dolori assai forti, ventre retratto, stipsi, dispnea. Il signor Gintrac adoperò in prima le sanguisughe, l'oppio, il cloroformio e due vescicanti sull'epigastrio. Ma gli accidenti aumentavano, e il sig. Gintrac risolse di adoperare il curaro all'interno ed all'esterno il 20 ottobre.

Egli servesi di una soluzione di 2 decigr. per grammo, cosicchè ogni goccia contiene un centigrammo di curaro.

Le iniezioni son fatte d'ora in ora, dapprima, poi di due in due ore.

Questo trattamento, prolungato sino al 23, non induce veruna remissione nei sintomi. — Per mettersi al coperto d'ogni rimprovero sulla qualità del curaro adoperato, il sig. Gintrac lo fece venire da Parigi dalla farmacia *Mialhe* e *Grassi*.

Tutti i muscoli sono contratti: dolori atroci con parossismi. — Una eruzione miliare si diffonde sopra tutta la superficie del corpo.

24. Si injettano nel tessuto cellulare 5 centigrammi.

25. Quindici centigrammi; gli accidenti sono ancora in aumento.

26. Venti centigr.; respirazione stertorosa, convulsione dei muscoli toracici, polso impercettibile.

Morto al 27 (1). »

Osservazione 12. — Nel *Moniteur des sciences* (2) leg-

(1) Dal cit. vol. degli *Annali univ. di Medicina*, pag. 617.

(2) Vedi l'annata 1859 a pag. 344.

gesi che il prof. *Middeldorpf* di Breslavia fece nel 1859 un tentativo di cura col curaro. Il rimedio venne applicato subito al primo insorgere del tetano; ma l'ammalato morì in capo a 24 ore. — Questo fatto venne annunciato senza i necessari dettagli.

Osservazione 13. — Il chiarissimo sig. dott. cav. *Ambrogio Gherini*, chirurgo primario dell'Ospedale Maggiore di Milano, faceva di pubblica ragione ⁽¹⁾ la storia di un caso di tetano trattato col curaro infruttuosamente.

Osservazione 14. — Un altro caso ⁽²⁾ si presentava al *Gherini* per una nuova prova col curaro; ma questa volta coronata dal più brillante e felice risultato.

Osservazioni 15 e 16. — Il dott. prof. *Lamberto Paravicini* ⁽³⁾ trattò col curaro, nella sua Clinica a Pavia, due casi di tetano. — Gli ammalati ebbero a provare solamente una sensibile ma fugace calma nei sofferimenti tetanici. La morte sopraggiunse, nell'un caso 24 ore dopo le prime applicazioni di curaro, nell'altro dopo ore 40.

Osservazioni 17 e 18. — Anche nella sala chirurgica diretta dall'egregio dott. *Monti Fortunato*, nel 1862 venivano ricoverati due tetanici che furono dal curante sottoposti al trattamento curarico con pieno successo. — Le relative storie, estremamente interessanti, ci furono gentilmente comunicate dall'egregio sig. dott. *Restellini Giuseppe*, addetto a quel servizio chirurgico, e si leggono — compendiate — nel nostro lavoro » Il veleno americano detto curaro, ecc. » ⁽⁴⁾.

Osservazione 19. — Altro caso avvenuto all'Ospedale Maggiore di Milano è quello che si riferisce ad una giovane e robusta contadina ⁽⁵⁾ accolta per tetano nella sala

⁽¹⁾ « *Gazzetta Medica italiana. Lombardia* » — agosto, 1861.

⁽²⁾ « *Gazz. med. ital. Lomb.* » — 1862.

⁽³⁾ « *Annali univ. di Med.* » Milano, ottobre, 1861.

⁽⁴⁾ *Meroni e Dell'Acqua, ecc.*, p. 150 e 151.

⁽⁵⁾ « *Gazz. med. Ital. Lombardia* », aprile 1863.

chirurgica del chiarissimo sig. dott. *Giuseppe Questa*, e felicemente trattata col curaro fino a perfetta guarigione.

Osservazione 20. — Il prof. *Schuk* di Vienna ⁽¹⁾ curò per alcuni giorni un tetanico nella sua Clinica con diversi rimedj senza ottenere alcun beneficio: lanciò mano al curaro per iniezione sotto-cutanea, e subito ebbesi diminuzione del trisma e del dolore. Poscia il male si fece più gagliardo e l'ammalato perì in terza giornata di malattia. Complessivamente furono consumati 3 grani ossia 21 centigr. di curaro.

Osservazione 21. — Il signor dott. cav. *Giovanni Ferrini* fece la cura del curaro a due musulmani di Tunisi colti da tetano. Questi due tentativi furono d' argomento al Ferrini per scrivere una interessante lettera all' illustre *Polli*, pubblicata nella gazzetta « *La Sardegna Medica* ⁽²⁾ », in cui dopo avere comunicata la storia dei due tetanici passa ad esporre con molta chiarezza e con molta erudizione alcune sue idee sulla natura di questa malattia. La storia dei due casi, quale vi è riferita, è la seguente:

« Un fanciullo musulmano d'anni 8, verso la metà di agosto 1862 ricevette un calcio d'un mulo in viso, riportandone una ferita delle parti molli di quattro centimetri circa, lungo l'arcata sopracigliare. Riuniti i margini della ferita col collodion del dott. *Cotton*, in capo a sei giorni ha tuogo la completa cicatrizzazione per prima intenzione. Qualche giorno dopo, ecco i muscoli masseteri farsi rigidi e contratti, per cui chiamato l'istesso medico, subito riconobbe un tetano incipiente, a combattere il quale diè mano al laudano liquido di Sydenham. Al secondo giorno si mettono in scena le contrazioni d'altri gruppi di muscoli, con dolorosi spasmi al dorso ed a tutte le estremità,

⁽¹⁾ *L'Imparsiale*; Firenze, n. 15, 1863.

⁽²⁾ « Intorno a due casi di tetano trattati col curaro; ed alcune considerazioni su questa malattia. Lettera ecc. » — *La Sardegna Medica* — anno II., 1 febr. 1864, n. 3., Cagliari.

succeduti da sensibile ed incresciosa tensione. Vengono prescritte dieci sanguisughe alla colonna spinale e la continuazione del laudano. Ogni giorno però i sintomi tetanici si elevano di grado, per cui al quinto di malattia io sono invitato a consultazione e riscontro il seguente quadro: Trismo quasi completo, contratti ed irrigiditi spasmodicamente sono i muscoli posteriori e laterali del collo, del dorso, dei lombi, del torace, dell'addome; la testa ed il tronco sono rovesciati in dietro sì da presentare un esemplare perfetto di quella varietà che chiamasi opistotono. Aveva libere le facoltà intellettuali, alquanto dilatate erano le pupille: le braccia in maggior contrazione delle gambe, le parti tetanizzate sono anche dolenti spontaneamente, e molto più quando alle contrazioni spasmodiche permanenti si aggiungono accessi ricorrenti di contrazioni più violente, ciò che ha luogo spessissimo. Il polso è a 120 battute, la respirazione è alquanto frequente. In tale stato allarmante, sebbene credessi insufficiente ogni trattamento a vincere la malattia già omai cresciuta oltre i poteri dell'arte, pure io suggerisco all'ottimo dott. Cotton di tentare il curaro. Infatti subito egli approfitta dell'impiego prodotto da due vescicanti alle braccia, che furono posti il giorno avanti, onde porvi sopra delle filaccine inzuppate d'una soluzione di tre centigrammi di curaro in trenta grammi d'acqua, medicatura da impiegarsi quattro volte al giorno. Il dì susseguente il dott. Cotton verifica che dietro l'uso del curaro gli accessi tetanici ricorrono meno forti e più di rado, ed alquanto diminuita è altresì la spasmodia muscolare permanente; anche la fisionomia offriva qualche grado di minore sofferenza. Questo miglioramento lusinghiero, sebbene non progredisse, pure durò altri quattro giorni, cioè fino al decimo di malattia; poscia, verso la fine dell'istessa giornata, il male riprese il suo corso e si aggravò fino alla morte che avvenne il giorno dopo, cioè undecimo di malattia. La dose del curaro im-

piegato nel modo su descritto, durante il corso del male, fu di sei centigrammi, nè altro rimedio fu impiegato dopo il consulto, tranne qualche clistere purgativo per aprire l'alvo ».

Osservazione 22. — L'altro caso si verificò in « una musulmana d'anni 32, di lodevole costituzione; figliò tre volte in modo affatto fisiologico ed alla quarta gravidanza, senza causa manifesta, sul principiare dell'agosto 1863 abortiva di quattro mesi. Sei giorni dopo l'aborto, quantunque in continua traspirazione, pure trovandosi bene, si alza dal letto e leggiermente abbigliata scende nella corte, ove passa espòsta all'aria la maggior parte della giornata. Verso sera le si sopprime la traspirazione e deslansi dei brividi di freddo in tutto l'ambito del corpo con vari dolori in diverse regioni. Il male proseguendo, dopo tre giorni viene chiamato il dott. Cotton, il quale vedendo nell'ammalata l'impossibilità di spingere la testa in avanti, di muovere il tronco e le inferiori estremità, nonchè degli incipienti indizj di trismo, non esita a pronunziare la diagnosi di tetano. Egli ordina un salasso generale di dodici oncie e prescrive gli oppiati. Malgrado questi rimedii e due vescicanti che furono messi al terzo giorno di cura, sesto di malattia, l'inferma si aggrava sempre più, per cui vengo chiesto in consulto, e la trovo nel seguente stato: Gode di piena libertà delle facoltà intellettuali, ha polsi inceppati e febbrili; la contrazione spasmodica dei crotali e masseteri è così avanzata che la chiusura della bocca è completa, la favella è inceppata e la deglutizione vietata; nessun farmaco quindi può più prendere per questa via. La colonna vertebrale è flessa tonicamente all'indietro da presentare la forma più chiara dell'opistotono. Contratte similmente sono le pareti addominali, insomma i soli muscoli delle estremità superiori sono liberi. Oltre ai dolori delle parti spasmodicamente contratte, esiste al centro della colonna lombare un vio-

lento dolore che al più lieve tocco moltonsi in scena forti contrazioni convulsive, ciò che accade anche ad ogni più lieve impressione, per cui non resta libera di queste scosse cinque minuti, ed al comparire degli accessi, la faccia si anima, esprimendo il dolore e lo spavento; ha infossamento degli occhi; pupille ristrette rivolte in su. Il respiro comincia a divenire breve e faticoso per cui pronostichiamo prossima la morte. Frattanto io consiglio all'ottimo medico curante l'applicazione di 40 sanguisughe lungo la colonna vertebrale e di approfittare dell'impiegamento dei due vescicanti per sovrapporvi delle filaccia inzuppate di una soluzione di tre centigrammi di curaro in trenta grammi d'acqua, da praticarsi quattro volte al giorno come nel caso sopra citato. Gli effetti del curaro furono quasi istantanei in questa malata, perchè vi fu ad ogni applicazione abbassamento del polso e gli accessi tetanici si destavano più di rado e meno forti. I giorni che corsero dal 8 al 20 del male costituirono veramente un periodo di declinazione continua del medesimo, perchè sempre più aumentò il rilasciamento muscolare indotto dal curaro, come diminuì gradatamente d'intensità la rigidità permanente dei muscoli, cessarono i dolori che avevano sede nelle parti spasmodicamente contratte, come eziandio l'acuto dolore alla spina dorsale, per cui il sonno comparve a ristorare le abbattute membra, ed anche poté cibarsi di alcune minestre che ottimamente digerisce. Questo miglioramento progredendo sempre più, al 23.^o giorno di malattia sono cessate del tutto le scosse tetaniche ricorrenti, rimane soltanto la rigidità spasmodica permanente, che quantunque diminuita, persevera massime ai muscoli massetori e crotaliti che impediscono di aprire bene e liberamente la bocca. In tale stato soddisfacente, che poteva lusingare a chiunque una prossima guarigione, credendosi dal dott. Cotton incominciata la convalescenza, sospende il curaro, di cui durante la malattia si erano

consumati soli 12 centigrammi, nè altri rimedj si erano aggiunti dopo il consulto, ad eccezione di due altri vescicanti per continuare coll'istesso metodo l'applicazione del curaro, e due altre applicazioni di 25 mignatte lungo la spina dorsale, non che qualche clistere purgativo o di soluzione di solfato di soda per aprire l'alvo e togliere il meteorismo, e che infatti producevano l'effetto desiderato. Dopo altri tre giorni, cioè al 26.^o di malattia, recandosi il dott. Cotton a visitarla, incontra per via il marito dell'inferma e dimandandogli contezza della moglie, risponde lieto e contento che aveva passata una buonissima notte. Recaronsi quindi entrambi dall'ammalata e quale fu la loro sorpresa entrando nella camera ubicatoria! Essa trovavasi contraffatta in viso, colle angoscie d'un interno soffrire, accusa un senso di ansietà alla regione del cuore, pare minacciata d'asfissia e dopo pochi minuti spira. »

A questa narrazione il *Ferrini* fa tener dietro le seguenti riflessioni:

« In ambi i casi la necroscopia non fu praticata perchè essendo musulmani veniva proibita dall'islamismo; d'altra parte le necroscopie di tetanici diedero la maggior parte delle volte risultamenti negativi, oppure non furono tali da lasciare con sicurezza distinguere gli antecedenti dalle conseguenze e dagli accessori.

In presenza di questi due casi d'insuccesso che aumentano la cifra di altri simili curati col curaro e che terminarono colla morte, alcuni forse considereranno questa mia relazione tutt'affatto priva d'interesse e dubiteranno grandemente dell'efficacia di questo farmaco nel tetano. Questa però non sarà l'opinione vostra, o egregio Professore, nè di tutti quelli che rifletteranno essere la terapeutica di questa terribile malattia ancora bisognosa di molti studi e di accurate osservazioni per giungere al desiderato effetto, e che quantunque questi due narrati casi fossero imponenti nelle loro manifestazioni, a cagione

dell'intensità dei sintomi che pareva dovesse troncarsi in poche ore l'esistenza, ciò non ostante nel primo la malattia durò undici giorni, e nel secondo si prolungò fino ai 26 giorni; durata veramente eccezionale. È quindi indubitabile che il curaro abbia contribuito a prolungarne l'esistenza molto al di là di quel periodo di tempo a cui i pazienti sogliono arrivare sotto un acuto attacco di tetano. Aggiungasi che in entrambi i malati verificavasi remissione dei sintomi tetanici quasi sempre più o meno sensibile, come dicevami l'amico dott. Cotton, ad ogni applicazione di curaro, ciò che mostra un'evidente azione antagonista ai fenomeni tetanici. Finalmente la cessazione del beneficio nel secondo caso quando si sospese l'azione di detto farmaco, mentre era così bene avviato a segno che sembrava svanito ogni pericolo, è per me il vero *experimentum crucis* a favore di questo medicamento. Perciò sono d'avviso che l'egregio collega Cotton sarebbe stato vittorioso del male se avesse spinto maggiormente la dose del curaro e sostenuta moderatamente per un tempo sufficiente, cioè fino alla totale sparizione dei sintomi tetanici ».

Conclude poi con queste notevoli parole:

« Il curaro quindi senza meritare il titolo pomposo di specifico della neurosi tetanica, merita però gli venga assegnato un posto distinto fra la schiera di quei pochi rimedii da sperimentarsi d'ora in poi da ogni medico contro questa malattia. Ma perchè allora, mi si dirà, molte volte non corrispose nei malati tetanici? Se il curaro ha fallito nelle forme più acute del male, egli è perchè alcune volte non si sono avuti i debiti riguardi nella giusta scelta del preparato; si è perchè nella maggior parte dei casi non vi fu impiegato sull'esordire della malattia; si è perchè altre volte l'azione del curaro non è stata spinta lungi abbastanza, nè sostenuta per un tempo sufficiente; e qualche volta finalmente, perchè forse si sorpassò i limiti della dose..... »

Tolgo dal pregevole *Rendiconto* ⁽¹⁾ pubblicato ultimamente dall'illustre dottor cav. *Andrea Verga* i due casi seguenti:

Osservazione 23. — « Una contadina d'anni 34 madre di sei figli, soggetta all'epilessia, sotto un'accesso della quale avea riportato 15 giorni prima una vasta scottatura di terzo grado alla gamba sinistra, entrò in quest'ospitale con contrazioni ai muscoli masseteri, che si estesero prontamente agli altri muscoli della faccia e a quelli della regione superiore del collo e del dorso. Spiegatosi così il *tetano traumatico*, si ricorse alle iniezioni del curaro sotto la cute; ma non si ottenne alcun vantaggio, e l'ammalata morì due giorni dopo. — All'autopsia non si trovò di notevole che una grande aderenza della dura madre alla volta cranica nella direzione del seno longitudinale ».

Osservazione 24. — « Una contadinella d'anni 14 non ancora mestruala, essendo caduta accidentalmente in un fosso, ne rimase spaventata e bagnata fino alla cintura. Cinque giorni dopo cominciò a soffrire dolori al dorso ed agli arti inferiori, ma non fece alcuna cura. Passati altri 4 giorni si presentò a quest'ospitale con trismo incompleto, parola imbarazzata, dolori vaghi agli arti inferiori ed alla schiena e febbre. Si fece diagnosi di *tetano reumatico*. Infatti presto si associarono ai dolori reumatici lievi contrazioni toniche muscolari, che ad onta dei salassi andarono sempre crescendo in forza ed estensione e produssero un vero opistotono. Comparvero profusi sudori e con essi la migliare al collo e al petto. Il cloroformio inspirato per le nari e frizionato alla spina fu utile a lenire i tormenti e rallentò evidentemente i polsi. Anche l'uso prolungato del chinino produsse dei vantaggi e lasciò lusinga di poter salvare l'ammalata. Ma le recrudescenze

⁽¹⁾ *Rendiconto della beneficenza dell'Ospedale maggiore e degli annessi pii Istituti in Milano per gli anni solari 1861-62-63.* Milano. Tipografia di Francesco Manini, 1865.

che sopravvennero, dovute forse alle vicissitudini atmosferiche della stagione ed alle infelici condizioni della sala in cui si trovava, fecero che essa non potesse prolungare la sua vita oltre 21 giorni. — Fu anche in questo caso di tetano gravissimo e complicato da altre affezioni tentato il curaro, ma è singolare, che mentre sollevò alcuni sintomi della paziente, facendo per esempio cessare la disfagia, provocava più frequenti e talora più forti li accessi tetanici. — All'autopsia si trova ingorgo vascolare tanto della pia meninge che della sostanza encefalica, la quale manifesta anche una minore resistenza. La spina cervinodorsale è leggermente torta, le due ultime vertebre cervicali sono alquanto deviate a destra, e così la quinta dorsale: la sostanza del midollo è uniformemente rammollita. Quattro cucchiaini di siero citrino nel pericardio. Ipertrofia del cuore colle cavità destre vuote e le sinistre piene di coagoli nerastri assai grossi, che trovansi anche nell'arco dell'aorta. Nulla di notevole negli altri visceri si del petto che del ventre.

Osservazione 25. — Nel mese di gennaio 1864 l'egregio sig. dott. *Rinaldo Giannelli*, medico condotto a Mejna (Lago Maggiore), ebbe a trattare un caso di *tetano* sviluppatosi in un giovine contadino sano e robusto sui 24 anni, nativo di Mejna (Mandamento d'Arona), 16 giorni dopo avere riportato una grave ferita perforante al terzo superiore della coscia destra per arma da fuoco.

Il curaro adoperato venne in parte fornito dal farmacista *Negri* di Arona — proveniente dall'Ospitale Maggiore di Milano — e parte fu da me trasmesso al medico curante, dietro sua richiesta, il giorno 10 gennajo — curaro *ticunas*. Dell'Acqua venne dal Giannelli minutamente ragguagliato per lettera dell'esito della prova fatta; lettera che ebbe la bontà di tosto comunicarmi e dalla quale ricavo le seguenti notizie più importanti:

L'affezione tetanica nei primi cinque giorni fu combat-

tuta coll'amministrazione interna del calomelano, dell'acetato di morfina, ed esternamente con frizioni mercuriali e di bella donna al dorso ed al ventre, non che coll'uso di cataplasmi laudanizzati sopra tutta la coscia destra e di due bagni caldi generali al giorno. Nel 6.^o giorno vedendo che da tale trattamento non ottenevasi quel vantaggio che si desiderava, si stimò bene di appigliarsi al curaro. — Furono fatte diverse soluzioni, che tutte sommate danno in peso 220 centig. di curaro e 550 di acqua distillata. Fu seguito scrupolosamente il metodo del prof. Vella, e non si trascurò di somministrare il curaro anche per *inserzione*. A tal uopo si praticarono in 3 giorni nella lancia sei incisioni nelle quali furono introdotti centigrammi 12 di curaro solido. Ma tutto fu inutile; il povero tetanico dovette morire dopo un corso di 12 giorni di malattia!

« Non v'ha dubbio alcuno, dice l'egregio dott. Giannelli, che le prime sei applicazioni di soluzione curarica arrecarono all'infermo, tanto nell'apparato cardiaco vascolare, quanto e massimamente nelle contrazioni tetaniche una *calma così notevole e meravigliosa* da lasciarlo riposare e dormire per qualche ora ed ora e da far concepire a me fondata speranza di guarigione — calma che andò in seguito sempre più diminuendo ad onta della continuazione dell'uso curarico, finchè la morte venne a chiudere quella straziante scena. »

» Similmente l'inserzione curarica all'angolo sinistro della mascella inferiore permise all'infermo di aprire la bocca e potere con facilità mangiare — ma per breve tempo, chè il trisma ritornò più forte di prima. »

L'esimio professore *Luigi Concato* ebbe a trattare nella sua rinomata Clinica di Bologna un caso di tetano col curaro. Fu questo però un tentativo insignificante, sia per l'applicazione incompleta e affatto insufficiente del medicamento, sia per l'amministrazione contemporanea di

moltissimi altri rimedj. Tuttavia, attesa l'importanza straordinaria data da taluni medici illustri a questa *unica prova* del Concato ⁽¹⁾, crediamo necessario di riferirla dettagliatamente. E per meglio servire alla verità adopereremo le medesime parole usate dal chiaro Clinico nell'aurea di lui *Memoria* sul tetano ⁽²⁾, ommettendo solamente quei minuti particolari, d'altissimo interesse per la scienza, di cui l'arricchiva, ma che per noi in questo momento sono affatto superflui.

Osservazione 26. — G. C. di Bologna, di 40 anni, muratore, di costituzione robusta, la sera dell'otto marzo 1862 riparava, dopo una giornata laboriosa assai, bagnato di sudore nella sua stanzuccia bassa ed umida. Nella notte lo incoglievano brividi, pesantezza al capo ed intormentimento di tutta la persona; a questi sintomi si aggiunse, nel mattino seguente, una sensazione molesta ai denti ed a tutto il cavo orale, quasi avesse masticato cose acerbe o frutta non bene matura. Più tardi, volendosi cibare, avvertì difficoltà nell'aprire la bocca e nel deglutire. Tre giorni passò in casa propria; durante questi, i brividi dalla notte si erano fatti intercorrenti nella giornata, continuava la cefalea, ma gli altri fenomeni non avevano mutato di forza o di estensione. Nel compire il 5.^o giorno di sua malattia, l'infermo, per consiglio di un medico, entrava nella Clinica.

L'esame obbiettivo non poté esser fatto con tutta la necessaria diligenza, atteso la gravità delle circostanze che impedivano all'ammalato di soddisfare perfino ai bisogni naturali. Avea aspetto d'uomo d'animo rattristato, faccia pallida, occhi torbidi; leggero strabismo: maleolgeva il capo all'intorno, ed un sudore leggero coprivagli la fronte rugosa e seria. Interrogato, rispondeva parlando tra denti

(¹) Alludesi alla Commissione per il premio *Riberi*.

(²) « Sul tetano. Casuistica e riflessioni anatomico-cliniche; del prof. *Luigi Concato*. » Rivista Clinica — Bologna, 1865.

e la distanza fra le arcate dentali non oltrepassava il centimetro. La muscolatura tesa e rigida quasi in tutte le regioni del corpo, per cui era impossibile qualunque movimento... » il solo tentativo che avesse fatto per muoversi sarebbe riuscito all'infermo dolorosissimo ed avrebbe destato contrazioni tetaniche universali, sotto cui sulla sua fisionomia dipingevasi la gravezza dello spasimo ed il suo corpo diventava come statua di marmo ».

13 Marzo — 1.^o giorno di cura — 6.^o di malattia. — P. Clorof. purif. grammi otto, Ol. di amandorie dolci gram. 30. D. S. per frizioni.

14. d. — P. 70. R. 16. — Notte inquieta; orine scarse, brunastre, leggermente sedimentose, normalmente acide con p. s. 1,030 (¹), fosfati terrosi abbondanti, solfati in aumento, cloro normale; sudori preceduti da calore. — P. Estr. alcool. di bellad. centigr. 5; Zucch. polv. gr. 2. Div. in pr. eg. N. 12 d. s. Una polvere ogni 3 ore. — Bagno generale medicato con 30 grammi di potassa caustica — D.^a I.^a

d. d. Sera. Clist. stim. e bev. d'orzo.

15. d. Ripeti estr. bellad. e bagno.

16. d. — P. 80. R. 20. — Rigidità muscolare persistente. — Ripeti bellad. e bagno. Clistere stimolante di foglie nicoziana gr. 1 $\frac{1}{2}$ inf. aq. boll. per $\frac{1}{4}$ d'ora alla colat. di gram. 150.

17. d. — P. 62. R. 20. —

18. d. — P. 60. R. 20. —

19. d. — P. 68. R. 26. —

} Persistono tutti i sintomi ;

il malato è pressochè immobile; frequenti accessi di contrazioni tetaniche. — Aumentasi la dose della bellad.; si ripetono i bagni medicati ed i clisteri stimolanti. Inalazioni di cloroformio. Cloroformio da prendersi internamente.

(¹) Urometro di Heller.

20. d. — P. 68. R. 24. — P. *Curaro decigrammi uno e sciogli in acqua distillata gr. 270.* Vescicante alla coscia destra internamente, *da medicarsi colla soluzione di curaro.*

21. d. — P. —. R. — } Notti inquiete; accessi frequenti
22. d. — P. 96. R. 24 }
che si risvegliavano alla impressione più delicata; inspirazione intercisa; delirio; nessuna evacuazione; orina scarsa, acida, rossastra, con $\frac{1}{3}$ di sedim. p. s. 1,035. — Altro vescicante alla coscia sinistra della periferia di 24 centimetri, *da medicarsi colla soluzione di curaro.*

23. d. La notte fu abbastanza quieti; meno frequenti gli accessi; diminuita d'alquanto la rigidità muscolare; cessati i sudori; evacuazione dietro un clistere di posca ed olio. — *Si continua la medicazione del vescicante col curaro; si rinnova, come al solito, ogni due ore..*

24. d. P. 80. R. 25. Notte discretamente quieti: si ripete il tutto. L'ammalato accusa appetito.

25. d. Notte inquieta; ripresentati gli accessi convulsivi tetanici; stato di depressione fisica e morale. *Si ripete la soluzione di curaro.*

26. d. P. 70. R. 24. Notte piuttosto quieti; accessi meno frequenti; tensione muscolare diminuita; evacuazione. *Si ripete la soluzione di curaro* e si amministrano internamente 10 centigr. d'oppio diviso in 3 parti con un grammo di zucchero.

27. d. P. 88. R. 24. Notte inquieta; tensione muscolare aumentata; epistassi; orine p. s. 1,035, scarse. *Si sospende la soluzione di curaro* e si prescrive una mistura gommosa con grammi 2 clorof. e la bevanda tamarindata.

Da quel giorno in poi l'ammalato non prese più curaro. Si continuò il clorofornio internamente e per inalazione, la belladonna ed il bagno medicato.

Coi primi giorni d'aprile notevole miglioramento.

Il 22 d. (45.° di malattia) si alzò la prima volta, ed il 4 di maggio (58.° di malattia) uscì *perfettamente guarito.*

Il Concato dopo averè esposte questa e tre altre storie di tetano reumatico si addentra con passo fermo e sicuro nel difficile studio anatomico-clinico ed etiologico di questa infermità; scruta con occhio maestro e fino discernimento i cangiamenti, le variazioni, la disarmonia nella sindrome; passa sotto critica disamina l'eterno problema fisiogiologico della termogenesi, sia considerato in sè, sia in rapporto ai casi di tetano da esso osservati; espone le importantissime risultanze delle diligenti sue ricerche macro-microscopiche, e termina la brillante Memoria con alcune *riflessioni sulla prognosi e sulla terapia del tetano reumatico*. In quest'ultima parte però l'A. ritornando sull'argomento dell'azione curativa del curaro ebbe a pronunziare un errato giudizio, contro il quale siamo in dovere di altamente protestare. Storici coscienziosi ed imparziali, riproduciamo letteralmente le sue parole, riservandoci a confutarne il significato subito finita la rassegna clinica.

« Nel primo de' miei casi, dice il Concato, volendo sperimentare gli effetti del curaro, scelsi per applicarlo, il metodo endermico, cioè la medicatura della piaga di un vescicatorio con una soluzione di quel veleno. Il malato che fino allora aveva passate notti abbastanza tranquille, si fece più inquieto; furono più frequenti e più forti le scosse tetaniche e destate dalle impressioni più delicate; la respirazione si fece intercisa, le tensioni muscolari più grave e si aggiunse il delirio. Questo apparato di fenomeni si dissipò tosto ch'è disseccata la piaga, si cessò dall'irritarla colla medicazione ».

E più oltre:

« Un fatto però dal quale può cavarsi ammaestramento nell'impiego di rimedi, teoricamente seducenti, è *il nessun effetto avuto dal curaro*. Si potrebbe opporre, è vero, che il curaro da me adoperato non avea forse le qualità necessarie, essendo l'azione sua incerta e variabilissima

secondo il modo con che si prepara; e si potrebbe aggiungere ancora che sopra un fatto non si fonda un principio. Ma poichè il caso mio non è il solo nel quale si sperimentò senza vantaggio, la sua necessità assoluta o specificità contro il tetano non può e non deve essere senza limiti, tanto più che uno pure dei miei tetanici gravissimi guarì senza di esso, nè dopo che fu proposto, le proporzioni dei guariti ai morti possonsi dire in generale mutate. »

L'ultimo esperimento sull'uomo del curaro nel tetano è quello — ch'io mi sappia — eseguito dal chiarissimo dott. *Ferdinando Verardini* all'ospedale della Trinità di Bologna nel mese di agosto 1866 ⁽¹⁾.

Osservazione 27. — *Raffaele Carloni*, cenciaiuolo, dell'età circa di 50 anni, abitava da tempo un bugigatolo basso e mal riparato dalle intemperie posto sulle mura di Galliera a Bologna. Un giorno, che era rimasto esposto col dorso ad una corrente d'aria fresca mentre attendeva al suo lavoro seduto sull'atrio di quel miserabile ricovero, sentivasi svogliato e mancante del consueto vigore. Il 5 di agosto cominciò ad avvertire difficoltà di masticare e deglutire; dolore molesto alla nuca. Il 6 provò un senso molesto di rigidità dei muscoli cervicali e dorsali. Soltanto nel successivo giorno ricevette i primi soccorsi medici (salasso, unzioni — quali? — purgante oleoso, mistura calmante), ma non n'ebbe alcun giovamento. Nel terzo dì di malattia lo stato del Carloni si aggravò moltissimo ed il giorno 9 agosto riparava all'ospitale.

Ecco come Verardini descrive lo stato del paziente al primo esame:

⁽¹⁾ « Storia di tetano reumatico: del dott. *F. Verardini*, medico primario all'Ospedale Maggiore, ecc. — Letta nella Sessione Scientifica del 6 marzo 1867, della Società Medico Chirurgica di Bologna.

« Il principale fenomeno morboso che subito ed a colpo d'occhio offrivasi alla vista, era l'arcuazione permanente del corpo per la rigidezza notevolissima de' muscoli posteriori del collo, che ne tiravano la testa allo indietro, e pure per la tensione de' muscoli del dorso che l'incurvavano a modo opistotono, costringendo l'infermo a puntare le calcagna sul letto; sicchè il mio braccio passava sotto all'arco della sua schiena con tutta facilità. Esaminatolo poi convenientemente e colle dovute regole, scorgevasi che libere erano da contrazione le estremità superiori; le inferiori no che vedevansi e sentivansi tese. Aveasi trisma, laonde era impedita la masticazione, e la deglutizione eseguivasi con pena e solo di sostanze liquide. Le contratture or dette erano permanenti, e a quando a quando, specialmente nel muoversi si facevano più forti, per cui l'infermo allora atteggiava orribilmente la faccia a cinico sorriso, e poscia mandava strazianti gridi di dolore. In quanto al suo corpo dirò che appariva bene sviluppato, di colorito bruno, a pupille senza midriasi, e le funzioni intellettuali, come pure quelle de' sensi specifici, adempievansi del pari normalmente. La respirazione notavasi angustiata e più sotto agli assalti delle forti contrazioni le quali adunque verificavansi ne' muscoli della masticazione, in quelli della nuca, del dorso, de' laterali dello addome (psoas), de' polpacci, lievemente in quelli delle braccia e delle coscie; nulla agli avambracci ed alle mani. Il torace, necessariamente, rimaneva alquanto arcuato all'innanzi, e la sensibilità avvertivasi discretamente conservata in tutto il corpo.

Li patimenti maggiori però dall'infermo accusati, e notisi anche in istato di quiete per dir così, erano alla nuca, lungo la schiena e nelle regioni inguinali, ed alle parti superiori delle coscie; le chiamava, e con quanta ragione, torture.

Circa poi alla temperatura ascellare misuravasi normale;

le pulsazioni alle radiali contavansi a 96; urinava sempre spontaneamente, ed era stitico (1) ».

Trattandosi di gravissimo *tetano reumatico* il dott. Verardini ordinò fosse posto l'infermo in un bagno caldo, a 27, e fece somministrare una gramma di laudano in acqua di noci verdi da consumarsi a sorsi di mezz'ora in mezz'ora. Escito dal bagno gli si fece prendere un infuso caldo di fiori di tiglio, e a meglio produrre la diaforesi lo si avvolse in coperte di lana ben bene riscaldate. — Verso sera ripetevansi la pozione laudanizzata.

10 Agosto. — Notte insonne ma discretamente tranquilla. Ripetesi la pozione: due bagni al giorno: acqua avvinata per bevanda.

11. d. — Nessun miglioramento. L'egregio medico curante si decide di tentare il curaro. « Però a maggior garanzia, dice il Verardini, e per quella buona intelligenza che dee correre fra colleghi che vogliono il vero profitto della scienza e l'utile di poveri infermi, pensai di invitare il Prof. Vella, ad accedere presso il mio infermo, per concertare seco lui intorno questo proposito ed udire se accordavasi meco, ed in questa affermativa circostanza, pregarlo di praticare l'iniezione esso stesso, dosando la quantità del curaro che avesse stimato occorrente a ciò. E di fatto, come era da prevedersi valutata la gentilezza sua, poco stante fu allo Spedale, ed avemmo assieme una lunga consultazione, e ne concludemmo: necessario il tentare quella razionalissima prova non ostante ne fossimo sfiduciati per l'esito; la quale prova però certo se non utile, non poteva tornare dannosa. Appena escito l'ammalato adunque da lunga altra immersione in cui era stato tenuto pure in quel dì, il Vella, alla regione inferiore del dorso fece l'iniezione con una soluzione di cu-

(1) Dal *Bullettino delle Scienze Mediche*, pubblicato per cura della Società Medico-chirurgica di Bologna ecc. Ser. 5. Vol. 3.° pag. 321, e seg.

raro, gramme una e 50, della quale ne dovean consumarsi 20 centigr. per ogni iniezione mercè la siringa del Pravaz (*).

Nessun fenomeno potemmo notare dopo questa operazione degno di rimarco, ma soltanto che le radiali diedero un aumento di pulsazioni contate sinò a 96; le contrazioni però non cessarono, nè fu recato sosta di maniera alcuna al grave patire dell'infermo. Trascorse due ore dall'iniezione, rivedemmo l'ammalato, che trovammo presso a poco nelle medesime condizioni, però diminuite di nuovo e tornate sulle 80 le battute de' polsi.

Fu dal Vella ritentato lo esperimento, e fatte varie punture lungo la schiena ad innestare lo stesso rimedio, e nella medesima quantità. Poco appresso avvertimmo di nuovo e per solo fenomeno, l'aumento delle pulsazioni che raggiunsero questa volta le 92. Intanto però continuavasi nell'uso interno del laudano, e dirò che l'infermo poté impunemente suggerne circa sei grammi nel corso di questa giornata; e tale rimedio, anche a detta dello stesso ammalato, arrecavagli ristoro, sebbene lievissimo; in quanto sol. di poco allontanava la ripetizione dell'uno all'altro doloroso assalto. Nella tarda notte però, sotto una di queste spasmodie muscolari, la quale durò maggior tempo delle antecedenti, ne conseguì subitaneo e tale un collasso di forze, e tale un'iniezione de' capillari vasi cutanei, in particolar modo della faccia e del tronco,

(*) In quella medesima sessione scientifica dell' 6 marzo 1867 della società Medico-Chirurgica di Bologna, terminata la lettura del prof. Verardini, sorgeva il prof. Vella per una rettifica: disse che la dose del curaro impiegata fu di centigr. 20 disciolti in 4 $\frac{1}{2}$ grammi di acqua, tale essendo la capacità della siringa, e venne iniettata in tre volte. Soggiunse però d'avere iniettati 20 centigr. in alcuni casi d'una sola volta senza che si producessero i sintomi di avvelenamento per cui gli sembra che nel tetano la tolleranza ne sia grandissima. — *Bullettino sudd.* Vol. cit. pag. 302.

da rendere l'infermo intensamente cianotico, e poco appresso cadavere. »

Dopo 24 ore la salma sezionata presentava: iniezione delle meningi; sangue liquido e nero ne' seni della dura madre; edema meningeo-cerebrale, vene della cava superiore turgide di sangue nero; polmoni pesanti, con *infarti* emorragici estesi; cuore flacido; fegato, milza e reui iperemici; stravaso sanguigno nel tessuto connettivo entro la teca vertebrale; macchie rosee sulle meningi e rammollimento del midollo spinale in corrispondenza della sua porzione dorsale.

Il curaro riuscì in questo caso di ben poco vantaggio; ma, come giustamente osservava il prof. Vella, esso era gravissimo e non dava alcuna speranza di salute; si tentò il curaro solamente allo scopo di apportare qualche sollievo all'ammalato. Tuttavia Verardini giunto al termine della sua erudita memoria concluse col dire: « *che è bene lo sperimentare il curaro contro qualsiasi specie di tetano.* »

Molti altri tentativi di cura del tetano col curaro furono fatti in varie parti d'Europa e principalmente in Francia. Il dott. Jousset (di Bellesme) ne rapporta uno nella sua *thèse* (1865) fatto nell'anno 1864 all'ospedale *Cochin*; ma ci mancano affatto i particolari. Abbiamo sott'occhio in questo momento il giornale *La Sardegna Medica* in cui è annunciata una « Nota clinica sovra un caso di tetano trattato col curaro » avvenuto in Cagliari. Anche in questa nostra città furono salvati due tetanici (credo per trauma) col curaro dall'egregio sig. cav. dott. *Giuseppe Perini*: egli ne stese le storie e presto, giova sperare, vedranno la luce. — Però qui non posso restar di parlare qualmente il sig. Perini dopo avermi promesso i dati più importanti dei due casi clinici in discorso, vi si rifiutasse in seguito nel più strano modo.

Egli è perciò che ai casi del Jousset come a quelli di altri medici francesi e del Perini non possiamo assegnare

alcun posto nel presente lavoro se non a titolo di semplice notizia. Per quanto rispettabili siano gli uomini noi non accettiamo da nessuno, come fatti, le semplici loro asserzioni: ne esigiamo le prove, e quando questè diffettono preferiamo far senza di simili tesori.

Riassumendo quindi i tentativi di cura col curaro del tetano nell'uomo, abbiamo il seguente quadro:

Casi	AUTORI CLINICI	DIAGNOSI	ESITO
1	L. A. Sayre	Tetano traumatico	Morte
2		» ?	»
3	Vella	» ?	»
4		» traumatico	Guarigione
5	Manec	» »	Morte
9	Chassaignac	» »	Guarigione
7	Follin	» »	Morte
8		» »	Guarigione
9	Spencer Vells . . .	» »	Morte
10		» »	»
11	Gintrac	» »	»
12	Middeldorpf	» ?	»
13	Gherini }	» traumatico	»
14		» »	Guarigione
15	Paravicini }	» »	Morte
16		» »	»
17	Monti }	» »	Guarigione
18		» »	»
19	Questa	» »	»
20	Schuh	» »	Morte
21		» »	»
22	Ferrini }	» reumatico	»
23		» traumatico	»
24	Verga }	» reumatico	»
25	Giannelli	» traumatico	»
26	Concato	» reumatico	Guarigione
27	Verardini	» »	Morte

Scendiamo ora nell'umile e pur importantissimo campo della medicina veterinaria, che trasandato perchè meno conosciuto, schiude rigogliosamente al modesto studioso della medicina dei bruti le sue ricchezze.

Osservazione 28 e 29. — « Il Dizionario di medicina di Berlino annuncia che il veterinario inglese *Sewel* sottopose al trattamento *curarico* due cavalli affetti da *tetano idiopatico* e che ambedue gli animali ebbero a guarire.

Nell'un caso (cavallo) fu introdotta nella parte carnosa d'una spalla una freccia colla punta rivestita di curaro. In dieci minuti si ottenne abbassamento considerevole delle forze fino all'apparenza di morte. L'animale fu ridotto a salute colla respirazione artificiale ed i fenomeni tetanici non più ricomparvero.

Al soggetto dell'altro caso (somaro) fu fatta la stessa applicazione; se ne ottenne lo stesso risultato fino alla morte apparente; istesso effetto si ebbe dalla respirazione artificiale e cessazione completa del tetano (1). »

Osservazione 30. — Un altro veterinario inglese, il prof. *Harley*, esperimentava nel 1857 — come leggesi nel primo numero di ottobre 1859 del giornale la *Lancette* — al R. Collegio Veterinario di Londra, gli effetti del curaro in un cavallo tetanico. « — Mancano anche di questo caso i particolari, ma quel ch'è certo si è che lo sperimentatore, mentre non ebbe la fortuna di salvare il suo ammalato, ha potuto però convincersi, per alcune note di miglioramento comparse durante la prova, che il curaro può essere utile nel tetano ».

Osservazione 31. — Io e Dell'Acqua fummo i primi in Italia a tentare la cura del tetano negli equini col curaro. Noi abbiamo consegnata la storia del primo caso nel più volte citato nostro lavoro, e per la speciale sua importanza trovo necessario di qui riportarla per disteso.

« Il giorno 31 agosto 1863 veniva affidato alla Clinica medica della Scuola superiore di medicina veterinaria di Milano, ed iscritto al N. 556 di matricola, un cavallo, di mantello bajo zaino, di razza *croisé-inglese*,

(1) *Moroni e Dell'Acqua*,

dell'età d'anni 20 circa, alto metri 1,65, ad uso di tiro, di proprietà del sig. Giussani Antonio conduttore di vetture pubbliche in Milano.

Tre giorni prima (28 agosto) l'animale fece un vaggio di 40 miglia, senza soggiacere a tristi accidenti di nessun genere, nè di cadute, nè di ferite, nè di pioggia, nè di retrocessioni, di sudori. Alla sera stessa mostrò subito di avere una rigidità muscolare generale con lieve trisma, ed al mattino susseguente osservaronsi contrazioni intermittenti spasmodiche della maggior parte delle masse muscolari, specialmente del collo, con aumento del sintoma *trisma*. — A domicilio, fu curato con un generoso salasso (litri 3 $\frac{1}{2}$), frizioni generali d'alcool canforato e l'amministrazione d'un bolo composto di solfato di magnesia gram. 140, nitrato di potassa ed aloe ana gramm. 35, di cui però potè prendere solo la metà per l'impossibilità di aprire la bocca più d'un pajo di centimetri. Questa stessa circostanza impedendo quasi totalmente la masticazione, fu causa che l'animale non potesse soddisfare all'appetito che sembrava fisiologico. Con ripetuti clisteri emollienti si ottenne facilmente l'evacuazione di feci scarse e dure. Ad onta di tutto ciò non ebbe luogo il minimo miglioramento ed in istato di *tetano generale* fu condotto alla nostra scuola. — Quivi nella ricerca degli elementi eziologici parveci di averne trovato uno, cioè: una verruca della dimensione di una grossa noce presentavasi alla parte esterna del nodello posteriore sinistro, già da vari giorni legato strettamente alla sua base con grosso filo di seta, il quale generò una solcatura circolare nel tumore stesso con suppurazione scarsa, fetente, icorosa; il tumore era freddo. — Per noi la strettura del tumore e probabilmente lo stiramento, la lacerazione d'un filamento nervoso, fu la causa prossima dell'insorta affezione tetanica e fu perciò nostra prima cura togliere il laccio, esportare col bisturi il tumore e cauterizzare col ferro rovente la

sanguinosa superficie. — La diagnosi risultava perciò di *tetano traumatico*.

L'animale movevasi stentatamente, il collo allungato, la testa abbassata; aveva gli occhi iniettati e lucenti più dell'ordinario, i sensi esterno ed interno piuttosto ottusi; trisma completo; bava biancastra, viscida e copiosa gemeva dagli angoli della bocca; orecchie verticali ed immobili; nari dilatate; pituitaria iniettata; coda immobile ed alcun poco rialzata dalla sua posizione naturale; il respiro a 16 ed il polso a 40 per minuto (¹).

Considerando l'inutilità dei diversi mezzi tentati da varj anni nella nostra scuola e la natura degli studj da noi intrapresi sul *curaro*, noi ci tenimmo un momento dubbiosi a qual mezzo di cura nel caso attuale avremmo ricorso. Pensammo di sperimentare il *curaro* per iniezione nelle vene. Ed infatti alle 6 ant. dello stesso giorno sciogliemmo due decigrammi di *curaro yaguas-Turati* in grammi sei di acqua distillata, che con una buona siringa munita di cannula e di un tre quarti iniettammo nella vena speronale destra. La parte fu preparata colla rasura del pelo e con un'incisione, mediante bisturi, di due centimetri alla cute sovrapposta al vaso venoso. Con un punto di cucitura ci siamo assicurati che non avvenisse emorragia. Quasi subito dopo la praticata iniezione, l'animale si mosse a destra ed a sinistra e meno difficilmente di prima; poté muovere la testa ed il collo; fu possibile aprirgli la bocca quanto bastava per riconoscere l'età dall'esame dentario; ebbe un'evacuazione alvina piuttosto molle; bevve un mezzo secchio di acqua in cui era sospesa una buona quantità di farina di segale e mangiò circa mezzo chilogrammo di fieno (²). A mezzo giorno

(¹) Nei cavalli la media fisiologica dei battiti arteriosi è di 40 al minuto primo e di 10 i moti respiratorii nello stesso tempo.

(²) Il vice-assistente signor *Silvestrini* e varj allievi della scuola veterinaria presenti alla prova poterono come noi constatare i fatti riferiti.

l'animale è in istato di contrattura generale muscolare come alla mattina avanti l'iniezione; si ripete l'iniezione nella vena speronale opposta con curaro decigrammi *tre* in grammi sei di veicolo. Si rinnova il miglioramento ottenuto dopo la *prima iniezione*; beve e mangiò, ed anzi dopo qualche ora non trovando fieno si pose a mangiare porzione della paglia costituente la lettiera. — Il miglioramento si mantenne anche alle 6 pomeridiane, allorché si praticò la terza iniezione che, questa volta, alla dose di decigrammi *quattro* di curaro in grammi *dieci* d'acqua, si diresse nella vena giugulare destra, adoperando l'istesso strumento ed il medesimo metodo delle iniezioni antecedentemente fatte. Si trovò che l'animale aveva i polsi più frequenti (50 in un minuto) e più affannoso il respiro (20 in un minuto); tratto tratto fu preso da scosse convulsive alle coscie, si conservarono liberi affatto i movimenti degli arti, del collo, della masticazione. Ebbe una evacuazione fecale abbondante e diarroica.

Nella notte l'animale fu quieto; poté bere frequenti volte; e, secondo riferi l'infermiere di turno, non ebbe accessi tetanici di rilievo. — Alla visita mattutina però del giorno seguente, 1 settembre, si trovò l'animale ancora in preda a tetano generale più intenso della prima volta che lo abbiamo visitato; la cute era fredda; trisma completo; rigido il collo; impossibile il muoversi; sforzi vani di defecazione; polsi frequentissimi ed esili; respiro ansante. All'7 ore antim. si praticò per la giugulare sinistra una iniezione curarica precisa per dose all'ultima. — Immediatamente l'animale muove a dritta ed a manca tanto la coda, quanto il collo; apre per tre dita trasverse la bocca e può fare qualche passo, quantunque impacciato, togliendosi dall'immobilità cui era condannato dalle spastiche contrazioni; evacuazione alvina.

Riveduto l'animale circa un'ora dopo, si trova un apparato sintomatico ben diverso; energici e frequenti ac-

cessi tetanici lo ridussero sbuffante, coperto di sudor freddo; impossibilitato a reggersi sugli arti; abbondante spuma alla bocca; giri e rigiri intorno a sè stesso, quantunque instecchito: s'appoggia sulle ginocchia ed infine cade sul lato sinistro. In poco tempo muore sopraffatto da violenti contrazioni generali.

A complemento storico del caso non dobbiamo omettere di riferire il *visum et repertum* della sezione praticata un'ora dopo il decesso:

Esteriore. — L'animale giace sul lato sinistro; flessibili sono gli arti: l'ano è retratto; il ventre pure retratto; bava biancastra alla bocca.

Capo. — Le tre meningi e specialmente l'aracnoidea e la pia, iniettate. Le sostanze cerebrale e cerebellare presentavano in ogni loro parte numerose e distinte punteggiature di sangue color rosso-oscuro, e la sostanza midollare cerebrale poi aveva assunta una tinta generale lievemente rosea, come non raramente osservasi nelle sezioni dei soggetti periti per invincibili nevrosi e che accennano ad avvenuta abbondante e protratta irrigazione sanguigna. — In quantità un po' maggiore dell'ordinario era il siero citrino contenuto nei ventricoli laterali. — Levata dalla cavità craniale tutta la massa encefalica, i seni venosi tagliati gemettero discreta copia di sangue fluido atro, ed in corrispondenza del foro occipitale, inciso il sacco della dura madre, sgorgava una grave quantità di siero sanguinolento.

Speco vertebrale. — Aperta questa cavità, il nostro occhio fu colpito da una generale turgidezza della dura madre in tutta la sua estensione e da un forte arrossamento generale, che maggiormente appalesavasi in corrispondenza alla porzione dorsale. — Gli altri involucri spinali erano essi pure vivamente iniettati. Il midollo parve di consistenza normale; tagliato, trovossi che pel tratto di circa tre decimetri (porzione dorsale) era affetto da numerose punteggiature rosso-vive.

Torace. — Polmoni a parenchima sanissimo; il sinistro (l'animale morto e fu sezionato su questo lato) era lievemente congesto. — Cuore normale.

Addome. — Fegato ipertrofico ed ingorgato di sangue fluido, nerastro. La glissoniana presentava delle chiazze alcune lisce ed altre rugose e più o meno estese, di colore giallognolo, provenienti da inspessimento cellulare: della stessa natura erano molti corpuscoli piccolissimi biancastri, di forma conica, fluttuanti, colla base aderente alla glissoniana stessa. — Milza, pancreas, reni, vescica, organi genitali in istato normale, così tutto il tramite gastrico intestinale. »

Nell'anno successivo — 1864 — due altri casi di tetano nel cavallo furono da noi trattati coll'istesso farmaco nelle cliniche della nostra Scuola Veterinaria. Il dott. Dell'Acqua ne pubblicava le relative *Storie* ⁽¹⁾, che di buon grado riproduciamo.

Osservazione 32. — Caso I. — » Un somarello di mantello morello bruciato, di razza indigena, d'anni 12 circa, alto m. 1,20, ad uso di tiro, di proprietà del sig. Pennati Filippo di Monza, condotto a questa R. Scuola il 31 gennaio 1864, per difficoltà a muoversi (sic), vi fu iscritto al n. 77 di matricola.

Il male data da 12 ore: a domicilio non era stata praticata alcuna cura.

Nella clinica medica si fece diagnosi di *tetano reumatico*, desumendola dalla forma morbosa e dalle cause che si poterono con certezza riferire a forti squilibri di temperatura, ai quali era stato esposto l'animale. Sulle prime si intraprese la cura coll'attivare fortemente la funzione cutanea (frizioni alcool-canforate generali ed abbondanti

(1) « Il tetano e il curaro; note cliniche ed anatomo-patologiche, ecc. » *Giornale delle razze degli animali utili e di Medicina Veterinaria di Napoli* — fasc. 11 o 12, 1866: e *Gazzetta Medica Italiana — Lombardia* —, 1877.

coperture). Il *trisma* spiegatissimo impedì l'amministrazione d'ogni medicamento. Il giorno 4 febbraio, io ed il collega Moroni, col consentimento del signor prof. Diret. Bonora, ci decidemmo ad amministrare nuovamente il *curaro*. Infatti alle ore 9 ant. del giorno stesso inoculammo col metodo ipodermico 50 centigrammi di curaro *Ticunas*. L'applicazione si fece in vicinanza dell'ascella destra mediante una incisione cutanea di 3 cent. e smagliamento cellulare fino ad ottenere una saccoccia adatta a ricevere il già predisposto veleno: dopo la deposizione di questo abbiamo chiusa la ferita con due punti di cucitura nodosa.

Un'ora dopo, l'animale presentò un discreto, ma fugace rilasciamento muscolare degli arti anteriori e della mascella che si poté aprire per circa tre dita transverse. A mezzo giorno gli accessi tetanici erano ritornati come prima. Si è ripetuta l'applicazione medicamentosa alla stessa regione, lato opposto, collo stesso metodo e coll'ugual dose di curaro. Mezz'ora all'incirca dopo questa seconda inoculazione, avvertivasi da noi, dal sig. Prof. Bonora, dal vice-assistente signor Silvestrini e da tutta la scolaresca, la medesima remissione sintomatica osservata dopo la prima applicazione curarica.

Dopo altre tre ore ci decidemmo ad una terza inserzione curarica alla solita dose che fu praticata poco al di dietro della prima località. Ma questa volta non abbiamo potuto compiacersi neppure di un fugacissimo miglioramento. Il male continuò per la sua solita china e l'animale moriva alle 8 pom.

La sezione praticata 11 ore dal decesso diede questi principali reperti: Aspetto anemico della dura madre tanto craniale, che spinale: sbiadite erano pure le altre tonache dell'encefalo e del midollo spinale. Tagliuzzata su tutti i sensi la sostanza del cervello, del cervelletto e del midollo spinale si trovò dappertutto la consistenza fisiologica e la pallidezza in rapporto coll'anemia già notata delle mem-

brane meningeae. Quà e là su quella porzione del tenue che gli anatomici contraddistinguono col nome di *ileo* notaronsi diverse macchie d'aspetto echimotico, della superficie ciascuna di un pezzo da cinque centesimi, lievemente convesse alla loro superficie, di color rosso-oscuro: tagliate, si mostrarono costituite da sangue effuso fra la tonaca peritoneale e la muscolare.

La dose complessiva stata adoperata fu di un grammo e mezzo di *curaro*.

Osservazione 33. — Caso II. — « Cavallo di mantello morello zaino, di razza friulana, d'anni 6, alto m. 1,50, ad uso di tiro, di proprietà del signor Balzaretti Giuseppe abitante nel suburbio di Milano. Fu condotto alle infermerie della scuola il giorno 14 maggio 1864 ed iscritto al n. 327 di matricola.

Le notizie anamnestiche avute si riassunsero nelle seguenti:

1) Il cavallo, quindici giorni innanzi, infuriato ed insensibile al morso, spinto a tutta corsa, fu fermato tutt'a un tratto, urtando violentemente il capo contro uno spigolo sassoso del parapetto d'una bassa finestra.

2) In seguito a tale accidente riportava una ferita lacerato-contusa nella metà sinistra dell'osso frontale, poco al di sotto della linea immaginaria che congiungerebbe i due centri oculari esterni. La detta ferita era di forma irregolarmente triangolare, della superficie approssimativa di un pezzo da 5 franchi, con depressione della lamina esterna ossea e frattura comminativa.

3) La cura istituita a domicilio è consistita in bagni freddi alla località ferita ed indi nella medicazione con stoppa imbevuta di tintura d'aloe.

L'animale parve presto ristabilirsi dallo sconcerto generale sofferto per l'urto ricevuto: la piaga parve tendere a riparazione, ma il giorno 12 maggio, due giorni prima del suo ingresso nella nostra infermeria, divenuto triste

ed inappetente fu preso dappoi da trisina e da intermittenti contrazioni muscolari dolorose anche al collo, agli arti, alla coda, alle orecchie ecc. fino a farsi dichiarare affetto da *tetano generale*, — alla quale espressione diagnostica si aggiunse, com'è naturale, l'appellativo di *traumatico*.

Alla scuola il signor professore direttore Bonora, tenuto ancora calcolo dell'infruttuosità dei presidj terapeutici più raccomandati pel tetano e già sperimentati — considerato che il già esperito *curaro* produsse in due casi una remissione sintomatica, quantunque passeggera, tale da fare sperare più distinti vantaggi pei casi avvenire... affidava a me ed al collega Moroni di nuovamente cimentare la cura di questo caso di tetano col veleno americano.

E noi infatti, postici subito all'opera, disponemmo le cose per l'applicazione curarica col metodo ipodermico, usando dell'*Orekonos-Osculati*. Premessa un'opportuna incisione cutanea in vicinanza all'ascella sinistra e smagliato alquanto in basso il tessuto cellulare in modo da farne risultare una piccola saccocchia, vi inserimmo centigrammi 50 di curaro polverizzato. Cinque ore dappoi praticammo una seconda inserzione ipodermica dietro l'ascella destra con una dose di centigrammi 80 curaro. — All'applicazione del medicamento abbiamo anche qui fatto seguire la riunione dei margini della ferita con uno o più punti di cucitura nodosa.

Nessun vantaggio si ottenne dalle praticate medicazioni ipodermiche se non se una diminuzione del trisma che permise all'animale di poter soddisfare un poco ai potenti bisogni della fame e della sete.

Nuovamente e più diligentemente ispezionata la ferita al frontale si trovò l'indicazione di rinnovare le schegge ossee risultate dalla frattura. A tal uopo in corrispondenza al margine inferiore della depressione ossea fu praticata (1)

(1) Questa operazione fu maestrevolmente fatta dall'assistente di Chirurgia signor *Paolo Pirovano*.

la trapanazione con corona medica. La trapanazione dell'osso, riuscita benissimo :

1) Dimostrò che la frattura era limitata alla sola lamina esterna dell'osso :

2) permise la più facile esportazione di quattro schegge ossee, delle quali due erano della lunghezza di 3 a 4 centimetri.

L'animale durante l'operazione (che fu praticata senza allentarlo) si fece alquanto inquieto, sbuffante, tremante; crebbe l'ansietà del respiro; si mantenne costante la spastica contrazione generale muscolare. — Rimesso nell'infermeria si aquetò e poté anche bere un mezzo secchio di acqua farinata. — Alla sera però ebbe luogo un peggioramento considerevole, rallentatosi il circolo fino a 36 battute, si elevò invece la cifra delle respirazioni a 44, mentre due ore prima il polso batteva 52 volte in un minuto ed i moti respiratorj erano 44. — Sospensione delle funzioni escretorie. — Impossibilità a prendere cibo e bevanda. Impossibilità a rialzarsi.

Il giorno 15 maggio si seppe dall'infermiere che prestò il servizio nella notte che l'animale fu in preda a contrazione tetanica quasi continua. — Alle ore 7 ant. si fa metter in piede il malato mediante l'ave maneggiate dai palafrenieri e si riconosce sempre tetanico e molto più aggravato; polso a 82, respiro a 78 : trisma completo: espulsione di poche durissime scibale fecali.

Quantunque, a questo stato di cose, si prevedesse certo l'esito letale, pure, nel pensiero di poter prolungare di qualche ora la vita dell'ammalato e nell'intento di portare a maggior compimento la cura speciale, si procedette ad una terza inserzione ipodermica alla dose di centigrammi 80, al di dietro della applicazione già fatta in vicinanza all'ascella destra. Ma nessun vantaggio se ne ottenne: caduto al suolo non fu più possibile di rialzarlo — e così moriva poche ore dappoi.

La sezione cadaverica praticata il giorno dopo, mostrava:

Al capo: Una tinta lievemente rosea dinotante un'irrigazione sanguigna più abbondante, avvenuta nel cavo craniale, con iniezione distinta delle tre meningi. — Il cervello, il cervelletto ed il midollo allungato pei caratteri fisici si mostrarono affatto fisiologici. — Poco siero alla base craniale:

Nello speco vertebrale: pochissimo siero limpido citrino. La dura madre d'aspetto sano. L'aracnoidea presentavasi nella sua totalità discretamente congesta — e ingorgati erano pure i vasi della pia meningee. Il midollo spinale tagliuzzato in ogni parte nulla mostrò di anormale.

In questa prova fu più forte (220 centigrammi) la dose del veleno adoperato. »

Specchietto dei casi clinici veterinarii trattati col curaro.

Casi	AUTORI CLINICI	DIAGNOSI	ESITO
1	Sewell	Tetano traumatico	Guarigione
2		» »	»
3	Harley	» »	Morte
4		» »	»
5	Moroni e Dell'Acqua	» reumatico	»
6		» traumatico	»

Dai due prospetti clinici si ha il seguente:

Casi	TETANO TRAUMATICO		Casi	TETANO REUMATICO		Casi	TETANO D'INCERTA CAUSA	
	Guariti	Morti		Guariti	Morti		Guariti	Morti
25	9	16	5	1	4	3	—	3

Numero totale dei Tetanici 33

Guariti 10

Morti 23

Azione del curaro nella rabbia canina.

Osservazione 1. — Leggesi nella *test* del dott. A. Dieu ⁽¹⁾ un tentativo di cura fatta da *Vulpian* in un rabido dell'età di anni 12 coll' inoculazione di centigr. 5 di curaro nello spazio di 40 minuti di tempo. Il povero ragazzo non ci ebbe alcun vantaggio.

Osservazione 2. — Un fanciullo dodicenne due mesi dopo essere stato morsicato da un piccolo cane rabido, fu portato all'Ospedale di Brescia a male avanzato. L' egregio dott. *Gualla* ⁽²⁾ ne tentò la cura colle iniezioni sottocutanee di curaro — ma l'ammalato si fece agonizzante e moriva quattro ore dopo l'entrata nell'ospedale.

Osservazione 3. — Una donna rabida d'anni 50, ricoveratasi nell'Ospedale Mauriziano di Torino ⁽³⁾, subì la medicazione curarica per la via ipodermica, ma il giorno susseguente cessava di vivere.

Osservazione 4 e 5. — Sono due casi che appartengono all'Ospedale Maggiore di Milano. Tenero del vero e penetrato dell'importanza grandissima delle conseguenze pratiche che se ne possono inferire trovo necessario di presentarvi, o signori, lo stesso quadro sinottico con special cura compilato dall'egregio Segretario della benemerita Commissione permanente per li studj e la cura dell' Idrofobia, sig. dott. *Carlo Pasta*, ed esibito alla cessata onorevolissima Direzione medica ⁽⁴⁾. Voi vedrete in esso annotato tutto ciò che è di maggiore interesse a sapersi.

⁽¹⁾ Op. cit. p. 44.

⁽²⁾ *Gazz. med. ital. Lombardia*. Ottobre 1861.

⁽³⁾ *L'Imparziale*, Firenze, N. 9, 1861.

⁽⁴⁾ *Rendiconto* ecc. del direttore dott. cav. *Andrea Verga*. — Milano, 1865.

*Ammalati per rabbia canina, ricoverati e
Maggiore di*

Numero progr.	Nome, Cognome, età, provenienza ed epoca dell'accettazione all'ospedale	Causa della malattia, epoca in cui la causa ha agito e cura preventiva	Sintomi prodromi	Sintomi del morbo sviluppato
1	Bossi Carlo, di anni 24, di Cardano; 9 maggio 1862, ore 8 antim.	Quattro morsiature al mento, fatte da cane di razza bastarda; 8 novembre 1861. — Nessuna cura preventiva, e solo lavature con acqua ed aceto.	Malessere generale — tristezza d'animo — peso e dolore al capo — senso di angoscia, di oppressione al petto — formicolio agli arti inferiori — difficoltà nel deglutire — triste sentimento dell'avvenire — nessun dolore, nessun cambiamento alle cicatrici. Tali fenomeni si manifestarono ore 18 circa prima dell'ingresso nell'ospedale	Volto acceso — fisionomia improntata dallo spavento — calore alla fronte — dolore al capo — senso di tintinnio nelle orecchie — facoltà intellettuali normali — dolorosa la pressione delle vertebre dorsali e sacrali — pupille dilatate, mobili — lingua leggermente mucosa — nessun tumore sottolinguale, nessun sviluppo delle ranine — respiro ansante, affannoso — disordinato l'impulso cardiaco — polso molle, a 100 battute — senso di soffocazione e smania per ogni corrente d'aria artificiale, per la viva luce, per la presenza o l'avvicinarsi delle persone, per l'apprestargli o solo nominargli l'acqua — disfagia rabida assai pronunziata. Le cicatrici per le riportate morsiature non tumide, non infiammate né dolenti.

(1) Ometto il terzo caso perchè trattato colla *daturina* e non col

curati nel triennio 1861-62-63 nell'Ospitale
Milano (1).

Cura, epoca della morte	Numero delle ore trascorse dallo sviluppo della malattia alla morte e necropsopia	Osservazioni
A domicilio fu praticato un salasso. Il tentativo di cura venne fatto col <i>curaro</i>. — Nel periodo di ore 27 furono praticate 41 iniezioni ipodermiche colla siringa di Pravaz, contenenti ciascuna centigr. 1 1/4 di <i>curaro</i> sciolto nell'acqua distillata, e quindi complessivamente si sono introdotti nell'organismo centigr. 51 1/4 del farmaco — Dall'una all'altra iniezione si lasciò trascorrere un tempo più o meno lungo, da una alle due ore, a seconda che scomparivano più o meno presto i fenomeni prodotti dall'azione del preparato. Da centigr. 1 1/4 si iniettarono in una sol volta fino a centigr. 5 di <i>curaro</i>, facendo le iniezioni contemporaneamente. 11 maggio, ore 9 ant.	Ore 67 circa. Nulla di anormale alle ciatrici. — Poca congestione delle vene meningeae e della sostanza cerebrale — poco siero nei ventricoli laterali — Normali i decimi e loro ricorrenti, i gangli dell'intercostale al collo e li, ipoglossi, la faringe e la laringe — Aderenze antiche tra le pleure polmonali e costali — Congesto il lobo inferiore del polmone destro — Qualche grumo fibroso molle nei ventricoli del cuore — Poca quantità di bile nello stomaco — iniezione fina nel duodeno, nel digiuno e nell'ileo — Nel cieco feci, molti tricocefali e due lombricoidi — oxiuri nel colon — vescica vuota, sua mucosa iniettata — Congesta la pia meninge del midollo — arrossato il rigonfiamento alla coda equina — sangue nerastro fluido nei grossi vasi.	Il cane dopo il fatto sfuggì alle ricerche — Esso morcicò il Bossi senza essere molestato, tosto dopo che aveva finita la zuffa con altro cane, il quale si mantenne incolume.

curaro.

Numero progr.	Nome, Cognome, età, provenienza ed epoca dell'accettazione all'Ospitale	Causa della malattia, epoca in cui la causa ha agito e cura preventiva	Sintomi prodromi	Sintomi del morbo sviluppato
2	Broggi Lorenzo, d'anni 20, di Carbonate; 9 maggio 1862, ore 3 1/2 pomerid.	Due piccole addentature al dito pollice della mano destra fatte da cane di razza bastarda: 8 marzo 1862. — Cauterizzazione col nitrato d'argento, ore 7 dopo l'accaduto.	Malesere generale — dolore al costato destro — senso di oppressione, di angoscia sternale — sete ardente alle bevande — senso di soffocazione — subdelirio — triste presentimento dell'avvenire. Nessun cambiamento, nessun dolore alle cicatrici. Tali fenomeni si avvertirono ore 67 circa prima dell'ingresso nell'Ospitale.	Fisionomia scomposta, spaventata — delirio — dolore alle vertebre dorsali e sacrali — contrattura spasmodica ai muscoli del dorso — nessuna cefalea — pupille mobili, ristrette — continui movimenti masticatori — riso sardonico — lingua mucosa, senz'altra alterazione — La percussione al costato destro nulla avverte, e l'ascoltazione, leggieri rantoli crepitanti — agitazione — oppressione — angoscia — affanno — intolleranza della luce, della ventilazione artificiale, delle persone — Assai pronunciata la disfagia rabida — nessuna alterazione alle cicatrici per le riportate morsicature.

Cura, epoca della morte	Numero delle ore trascorse dallo sviluppo della malattia alla morte e necropsopia	Osservazioni
A domicilio fu praticato un salasso, e vennero applicate delle sanguisughe al costato destro. — Il tentativo di cura venne fatto col curaro. — Nel termine di ore 9 $1\frac{1}{2}$ furono praticate colla siringa di Pravaz, 15 iniezioni ipodermiche, contenenti ciascuna centigrammi 1 $\frac{1}{4}$ di curaro sciolto nell'acqua distillata, e quindi complessivamente si sono introdotti nell'organismo centigr. 18 $\frac{3}{4}$ del farmaco. S'incominciò con due iniezioni in una volta (centigr. 2 $1\frac{1}{2}$) indi 3 (centigr. 3 $\frac{3}{4}$) e poi 4 (centigr. 5), lasciando un intervallo dall'una all'altra volta di 2 ore e 2 ore e $1\frac{1}{2}$. 11 maggio, ore 3 ant.	Ore 103 circa. Le cicatrici delle morsi- cature ricevute normali — Congestione delle vene me- ningee e punteggiatura ros- sa della sostanza midollare — Decimi e loro ricorrenti, faringee e laringee normali; in quest'ultima poco liquido schiumoso — Aderenze an- tiche tra le pleure costali e polmonali — Polmoni e cuore normali — qualche grumo nerastro nei ventri- coli — follicoli intestinali superficialmente ulcerati, con fina iniezione periferica — Oxiuri nell'ileo e nel colon, tricocefali nel crasso — Bile nerastra nel ven- tricolo — fegato molle di color bruno — cistifellea piena di bile nerastra — Iniezione leggiera delle mem- brane del midollo — san- gue dei grossi vasi nera- stro e fluido.	Dopo il fatto il cane fuggì, e non si poté saperne più nulla.

« Questi due esperimenti osservati l'illustre dott. Verga condotti con tutto il rigore voluto dalla scienza, eppure ritornati frustranei, facevano persuasione la Commissione di rinunciare ad ulteriori tentativi col curaro in caso di rabbie canine. » Ed il Polli sentenziò che « il risultato pienamente negativo di questa prova deve togliere ogni fiducia di salutarì effetti del curaro nell' idrofobia (1) ».

Osservazioni 6 e 7. — Da una interessante lettera pubblicata negli *Annali universali di medicina* (2) del suddato sig. dott. cav. Bartolomeo Gualla al chiarissimo signor dott. cav. Romolo Griffini, apprendesi avere egli, il Gualla, trattato un secondo rabido col curaro nell'anno 1861 con esito egualmente infausto. — Non ne conosciamo i particolari.

Non ancora definitivamente convinto l'onorevole sig. Gualla della « inefficacia d'un rimedio in favore del quale militavano tante lucide prove fisiologiche ed alcuni felici risultamenti nel tetano, che ha qualche esterior sombianza di parentela con la rabbia comunicata, stava in agguato per cogliere un'altra di queste mostruose ed infernali infermità, onde assalirla direttamente nel cuore, iniettando nelle vene il curaro ». E l'opportunità pur troppo non si fece lungamente aspettare. — Eccone la storia:

« Il 24 ottobre 1865 mi venne appunto recato dalla campagna, riferisce il Gualla, all'ospedale un giovinetto muratore di 15 anni, il quale un mese prima aveva avuto una lieve morsicatura all'indice della mano destra da un cane nell'atto che a questo dava a mangiare un ultimo tozzo di pane; la qual lesione, sebbene si avesse presto varj indizj che quel cane fosse arrabbiato, tenuta occulta, guarì di leggeri senza alcuna profilassi, nè ora mostrava

(1) *Annali di chimica applicata alla medicina*. V. XXXV della serie 3.^a — N. 3.

(2) « Di un nuovo caso di rabbia canina, trattato inefficacemente col curaro ». — Fasc. di dicembre, 1865.

traccia di sorta. Il male irruppe quasi ad un tratto la notte del 23, e al mezzodì del giorno appresso avea rapidamente raggiunto il massimo svolgimento morboso, del quale credo superfluo descrivere i molteplici sintomi già indimenticabili per chiunque sia stato una sol fiata spettatore di sì atroci torture. Fu constatata la diagnosi dal Segretario sig. dott. Maraglio, e dagli assistenti sigg. dottori Gamba, Bazzoni, Bonomi, Lonardi, Colosio e Depretis, che tutti furono assidui spettatori delle sofferenze mortali di quel robusto ed infelice manuale, notando esattamente sulla cedola cubicolare le frequenti oscillazioni de' polsi ed avidamente spiando gli effetti del rimedio, la cui virtù, se ha dato qualche lieve indizio sulle contrazioni cardiache, rimase ben presto soccombente sotto i colpi ognora crescenti del feroce nemico.

Aperta con lancetta la mediana del braccio destro e tolto lo strettajo, v'injectai *tre* centigrammi di curaro in mezzo grammo di acqua; il polso dall' 84 battute scese bensì alle 80, indi alle 76, ma senza scorgere il più piccolo ammansamento ne' sussulti generali e nella tremenda ambascia del respiro. Un'ora appresso il polso era risalito alle 90 battute e le sofferenze dell'infermo erano estreme; inquietudine massima, profuso sudore al capo, bocca piena di viscida schiuma, affollamento asfissiante del petto; pei quali sintomi ognora più gravi e pel riflesso che parte dell'iniezione potesse essere stata espulsa con alquanto sangue, che era uscito appena estratta la cannula nell'intervallo d'applicarvi la fasciatura da salasso, pensai di rinnovarla al braccio opposto. Applicato lo strettajo e ben gonfia la mediana sinistra, vi penetrarai dal basso in alto con la cannetta di Pravaz e sciolto il laccio v'injectai *quattro* centigrammi di curaro sciolto in 50 gocce d'acqua distillata, senza la perdita d'alcuna goccia di sangue, chiusa avendo la puntura con collodion e con fasciatura; il polso che prima era di 84 pulsazioni

scese in dieci minuti alle 64; unica mutazione che si potè ben rilevare, ma che fu assai fugace, perchè al solo toccar la fronte all'ammalato, al solo nominargli l'acqua o chiedergli se volesse bere, scattavano come da pronta molla i sussulti ed i contorcimenti con raddoppiato impulso alle radiali:

Non peranco contento della prova, e volendo proprio avere da quel solo farmaco l'ultimo e definitivo responso, ne iniettai a 5 ore altri tre centigrammi in un grammo di liquido, metà ad ambo i lati della trachea; il polso scemò d'alcuni battiti, dagli 84 ai 75, ma ciò era forse più effetto del rapido esaurimento vitale che dell'azione curarica, perchè in meno d'un'altra ora quel giovine cessava di vivere.

Non diversi dal consueto furono i ritrovati cadaverici: iperemia venosa alle meningi; cavità ventricolari asciutte; sostanza cerebrale rammollita; meningi spinali parimenti iperemiche; midollo ben compatto; polmoni zeppi di piccolo sangue, più il sinistro del destro, galleggianti sull'acqua; bronchi quasi oblitterati da mucosità viscosa; cuore rimpicciolito ed assai duro, specialmente al ventricolo sinistro, le cui grosse pareti mantenevano un'assai valida rigidità spastica; sue cavità vuote, affatto di coaguli e di sangue; fegato accresciuto di mole ed inzuppato di atro sangue venoso, non che facilmente penetrabile dall'apice del dito; ventricolo ed intestini distesi da gaz; superficie esterna qua e là arrossata; alcuni lombrici all'interno; placche rossastre all'estremità dell'ileo, con piccole esulcerazioni nel cieco; vescica vuota; vena mediana sinistra punta esaltamente nel mezzo senza spandimento di soluzione curarica, di cui invece si riscontrarono tracce nel tessuto connettivo circostante alla trachea, l'interno del qual canale era alquanto arrosgito.

Il totale del curaro impiegato fu di un decigrammo.

Il corollario che l'A. trae da questa narrazione e dagli

altri suoi esperimenti è, che « il veleno americano riesce di nessuna efficacia nel sedare gli orrendi spasmi della rabbia canina comunicata. »

CASI	SPERIMENTATORI	MALATTIA	ESITO
1.	Vulpian	Rabbia canina	Morto
2.	Gualia	id.	id.
3.	Ospedale Mauriziano di Torino	id.	id.
4.	Ospedale Maggiore di Milano	id.	id.
5.	id.	id.	id.
6.	Gualia	id.	id.
7.	id.	id.	id.

Numero totale dei rabidi 7; morti 7.

3.

Azione del curaro nell'epilessia.

Osservazione 1. e 2. — Sono i due casi del dott. *Thiercelin* (1), di cui ci siamo già altra volta occupati. Trattavasi di due ammalati ritenuti inguaribili: un giovane di 23 anni ed una giovinetta di 17 anni. Il primo aveva da 15 a 20 accessi al mese; la ragazza andava soggetta ad un attacco giornaliero. — Il curaro fu amministrato col metodo endermico alla dose di 3 a 5 centigr. al giorno. La cura durò due mesi ed il risultato finale fu una diminuzione considerevole nel numero e nell'intensità degli accessi convulsivi (2).

(1) *Gaz. med. ital.* 1861 o *Annali di chimica*, 1861.

(2) « Il prof. *Polti* notava giustamente che le due accennate storie non hanno alcun valore, giacché il curaro adoperato non era probabilmente *titolato* ed il modo d'applicazione fu tale da mettere in dubbio la quantità del veleno consumato. »

Osservazione 3 alla 14. — I dottori *Voisin* e *Liouville* sperimentarono il curaro nella cura di dodici epilettici ricoverati all'ospedale di Bicêtre (1), quasi tutti adulti o che avevano superata l'età di anni 15.

Nel mese d'agosto 1865 s'iniziarono la maggior parte di questi tentativi, e continuano tuttora.

Il trattamento cominciò con una dose eccessivamente piccola di curaro — $2 \frac{3}{10}$ di milligr. — per la via ipodermica; ma gradatamente aumentando — prima di frazioni di milligrammo, poi di più milligrammi e finalmente di un centigrammo alla volta — venne portata a 18 centigr. per questa via, a 38 centigr. per quella eudermica, a 40 centigr. per quella del ventricolo e del retto.

In quanto all'esito definitivo di questi esperimenti gli autori prudentemente dichiararono di nulla potere affermare in alcun senso. « Nous n'avons pas vu qu'il fût nuisible, essi dicono, mais rien ne nous autorise non plus à vanter son efficacité. » Indi soggiungono queste assennate parole:

« Pour asseoir sérieusement un jugement définitif sur ses avantages réels, il nous semble qu'on est en droit d'exiger des observations de plus longue durée (deux, trois, quatre ans même), et une statistique avec des points comparatifs antérieurs dans une période à peu près pareille.

Nous ferons donc part, plus tard, des résultats qui, dans cette direction, auront été obtenus par nous. »

Noi non dubitiamo punto che questi onorevoli medici terranno scrupolosamente la loro promessa. Frattanto vediamo ciò che analogamente si è fatto in Alemagna.

L'illustre dott. *Benedickt*, noto onorevolmente nel dominio della patologia dei nervi e dell'elettro-terapia, ha pubblicato l'anno scorso una importantissima memoria in cui fece rapporto di tentativi fatti contro l'epilessia col cu-

(1) *L'Abcille medicale* — loc. cit.

raro (1), molti dei quali andarono falliti ed altri al contrario, riuscirono completamente. I casi favorevoli pubblicati dall'A. sono i seguenti (2):

Osservazione 15. — « 1). H. F., scarpellino, d'anni 20, senza disposizioni ereditarie, in seguito d'un colpo sul capo fino dal 1855, soffriva, secondo che racconta, di attacchi vertiginosi frequenti, e talvolta ancora di accessi con convulsioni, e per la sua età era fornito di facoltà intellettuali poco sviluppate. Nell'ospedale si presentarono accessi di perdita di coscienza con convulsioni, alle quali susseguiva per solito sonnolenza di 8 ore, ed una volta ancora prolungata per due giorni interi, ed a quando a quando da perdita di coscienza. Quali prodromi il paziente indicava un senso di calore risalente verso il capo, una volta anche una forte oppressione. Durante il trattamento l'infermo ebbe un accesso circa ogni mese. La reazione elettrica dei nervi motori fu trovata normale. Ai 3 di novembre 1864 fu cominciata la cura con incisioni sotto-cutanee di $\frac{1}{8}$ di grano di curaro (3 volte alla settimana) e si continuò fino a tutto gennajo. Nei primi 14 giorni comparvero ancora due deboli accessi di vertigine. Dal giorno 19 novembre 1864 fino al principio del 1866 non riebbe più verun accesso.

Osservazione 16. — « 2). J. S., d'anni 12 contadino, senza predisposizione ereditarie, da due anni soffriva principalmente di accessi di vertigine. Durante gli accessi che si presentavano d'improvviso più volte al giorno, il paziente perdeva la coscienza, roteava gli occhi, ma continuava il discorso ed il lavoro senza ricordarsi dell'accaduto. Nella Pasqua del 1864, dopo la lettura di una storia orrenda, comparve il primo accesso decisivo di convulsione

(1) *Wien. med. Presse* VII. 32 w. 33., 1866. — Schmidt's *Jahrbücher* n. 10, 1866.

(2) Dalla *Rivista clinica di Bologna*. Anno sess6, t. III, 31° marzo 1867.

epilettrica, che si replicava 7 volte fino al principio dell'osservazione (19 agosto); gli accessi continuavano $\frac{1}{4}$ di ora e loro precedeva un leggero accesso spasmodico di $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ora. La reazione del sistema nervoso motore allo stimolo galvanico o faradico era enormemente elevata. Per due mesi fu usato il curaro nella maniera indicata, e da allora in poi (il tempo preciso non lo si può rilevare con esattezza dall'originale) fino al giugno 1866 non è più comparso altro accesso.

Osservazione 17. — « 3). J. S., orologiaio, d'anni 17, a nove mesi fu colpito da accesso eclampatico dietro uno spavento, ed a sei anni, dopo una caduta. Era ben sviluppato di mente e senza disposizioni ereditarie. Quaranta giorni prima di cominciare la cura, il 29 settembre (1865?) comparve un nuovo accesso, che si ripeté in modo vario per sei giorni, anzi per 2-3 volte in ciascuno. Gli accessi che cominciavano con un senso di pressione che si innalzava dal ventre, con che compariva incapacità di parlare, perdita della coscienza, indi susseguivano tosto spasimi universali, duravano 3-5 minuti, nè lasciavano alcuna traccia. La cura fu continuata per alcune settimane: gli accessi tosto svanivano e fino all'agosto (1866?) non più si mostrarono.

Osservazione 18. — « 4). J. A., negoziante, in seguito di dispiacente soffriva d'accessi epilettrici, che presentavansi solo durante la notte, anzi in questi ultimi tempi in modo tipico con pause di 32 giorni. Il paziente, che si accorgeva dell'accesso pel disordine del letto in cansa della convulsione, dopo di questa risentiva stanchezza dolorosa nelle gambe, e comparivano poscia estese echimosi nella cute della fronte, qualche volta anche della faccia, nel collo, come pure nella congiuntiva, mentre l'interno dell'occhio restava inalterato. Queste echimosi talvolta si presentarono eziandio senza convulsione. Negli intervalli fra gli accessi l'infermo soffriva di oppressione. Dall'8 agosto fino al

26 dicembre 1864, l'autore fece delle iniezioni, 4 volte per settimana, ognuna di $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{4}$ di grano di curaro. Nei due primi mesi non si vide alcun accesso, ma però al tempo in cui dovevano comparire, provava malessere o brividi. Nel tre mesi appresso comparve in ciascuno un accesso, una volta con successivo sbalordimento. Nel 1865 avvennero 5 accessi; nel 1866 parimenti 5, quantunque fino dalla prima cura fossero state fatte numerose iniezioni in due intervalli, però negli ultimi l'oppressione era scomparsa negli intervalli degli accessi. La contrattilità elettro-muscolare normale sul principio della cura, durante la medesima era a quando a quando diminuita. Devesi ancora rimarcare, che tanto in questo, come nell'infermo ricordato al N. 2, si notò lo zucchero nelle urine dopo l'uso del curaro continuato per più settimane.

Osservazione 19. — « 5). P. B., d'anni 15, figlio d'un giardinere, dopo un dolore ai denti, per solito due volte al giorno offriva degli accessi lunghi due ore, ne quali eseguiva movimenti associati, che facevano l'impressione come se fosse invasato. Egli saltava in alto, si rivoltava, andava carponi attorno, o si curvava e raschiava il terreno. Con ciò di tempo in tempo l'infermo perdeva l'udito e la parola, e la palpebra superiore era cadente. Durante l'accesso ora era smemorato, ora parlava come demente, però fuori di questo, specialmente nel mattino, compariva universale paresi. In 4 giorni fece due iniezioni in complesso di $\frac{1}{4}$ di grano di curaro; già dopo la prima scomparvero i sintomi spasmodici e psichici, mentre i fenomeni paralitici, segnatamente la intermittente sordità e la perdita della loquela, come anche la debolezza continuarono per lungo tempo. Il dente cariato, probabilmente il punto della partenza della malattia, fu tolto più tardi — solo dopo alcuni mesi.

Osservazione 20. — « 6). A. Br., d'anni 10, un mese dopo il suo fratello maggiore, fu colpito da consimili ac-

cessi. Dopo la prima iniezione di curaro scomparvero i fenomeni psichici, all'incontro i fenomeni d'irritazione motoria svanirono soltanto dopo praticate tre iniezioni (di $\frac{3}{4}$ entro 5 giorni). I fenomeni di paralisi perdurarono per lungo tempo. Per ultimo, in ambedue i fratelli, fu usata con buon successo la galvanizzazione lungo la colonna vertebrale.

« Gli ultimi due casi, come l'autore fa notare, hanno molto affinità con quei casi d'epilessia, in cui i singoli accessi si presentano in forma di frenesia o la *chorea major*.

In rapporto all'uso di questo rimedio, doversi ancora ricordare che l'autore adopera il curaro del commercio(?), pratica iniezioni della forza varia già detta, per solito 3 volte la settimana, e per 6-8 settimane, e poscia, quando non succedano più accessi, le sospende fino alla comparsa della recidiva. Nel luogo d'iniezione (le parti mobili della cute del collo) per solito nascono piccoli nodi, e nelle persone sensibili il dolore perdura spesso per alcune ore. Quai fenomeni d'intossicazione, l'A. osservò, quasi durante ancora l'iniezione, paresi transitoria del muscolo retto interno del lato corrispondente, cui succedero tosto brividi di freddo. Quest'ultimo sintomo osservato ripetutamente dall'A., secondo esso, per una parte è un fenomeno diretto di avvelenamento, per l'altra però si presenta in luogo degli spasmi epilettici durante il trattamento col curaro (1).

(1) Lo stesso dottore *Benedikt* presentava nella seduta del 20 marzo 1867, dell'I. e R. Società Medica di Vienna, una ragazza d'anni 13 « affetta da crampi dolorosi all'estremità inferiore destra, i quali si ripetevano parecchie volte nella giornata, ed erano seguiti da paralisi dei muscoli del lato esterno con contrattura degli antagonisti; la paziente non poteva camminare che sul lato esterno del piede. Non essendo tollerata la cura coll'elettricità, *Benedikt* ricorse alle iniezioni sottocutanee di una soluzione di curaro, colla

Tutti i casi comunicati chiaramente dimostrano, che il curaro può agire specificamente tanto sulla diatesi motoria dell'epilessia, quanto ancora sulla diatesi psichica. In quelli di antica data, l'A. usò molte volte il curaro, certamente senza buon successo, tuttavia numerose esperienze d'altri lo resero inclinato all'opinione, che questo rimedio impedisca lo sviluppo ulteriore del morbo ne' casi idiopatici recenti ed in giovani individui (1). »

Ed in Italia che si è fatto a questo proposito? Ci duole il dirlo, ma non possiamo tradire la verità, — nulla, assolutamente nulla finora si è fatto da noi nei pubblici stabilimenti, nei grandiosi nostri ospitali: nessun tentativo con questo farmaco venne eseguito sui poveri epilettici italiani; nessuna prova venne tentata col curaro in questo spaventevole campo finora deserto di speranze... Un solo medico, nostro concittadino, sperimentò nel suo esercizio privato l'azione del veleno americano contro l'epilessia; e questi è il sovraccennato dott. *Perini*. Quattro sarebbero gli esperimenti fatti; due con pieno successo e due con notevole miglioramento. Era ardente mio desiderio di dare almeno le notizie più importanti sulle relative storie cliniche; ma, come dissi più sopra, il sig. cav. *Perini* non ha creduto di dover osservare la promessa fattami... faccio voti perchè adempia almeno a quella di rendere pubblico il brillante risultato ottenuto col curaro nella cura dell'epilessia, — è suo debito verso la scienza; è dovere d'umanità!

quale ottenne la cessazione degli accessi, e vide porsi in via di progressivo miglioramento la paralisi e le contratture ». — *L'Osservatore*, ecc.; Vol. II., N. 25.

(1) *Rivista*, ecc.; loc. cit.

CASI	SPERIMENTATORI	MALATTIA	ESITO
1 2 3 4 5 6 7 8 9	Thiercelin	Epilessia	Miglioramento
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20	Voisin e Lioaville	»	Incerto
		»	Guarigione
		»	»
		»	»
	Benedickt	»	Miglioramento
		»	Guarigione
		»	»

Numero totale degli epilettici 20 trattati col curaro

Guariti	D'incerto esito	Migliorati
5	12	3
	4.	

Azione del curaro nello spasmo facciale

Osservazione 1. — Un solo caso abbiamo di questa malattia trattata col curaro, e questo appartiene al suddato sig. dott. Guala ⁽¹⁾. Eccone il sunto da me e dal Dell'Acqua già pubblicato:

« Trattavasi di un uomo a 50 anni che per aver dormito

(1) « Gazz. med. ital. Lomb. », ed « Annali di chimica » 1861.

una notte sul nudo terreno a Mantova, fu colto da spasmi convulsivi violenti e pertinaci alla guancia destra, affettando specialmente il crotasite, il massetero, il buccinatore, l'elevatore della pinna nasale e del labbro ed orbicolare della bocca del lato stesso.

La cura era già stata invano tentata colle medicazioni più razionali, quali sono lo stibio, il chinino, l'oppio, la morfina, l'anestesia ottenuta dall'etere e dal cloroformio e perfino coi mezzi più dolorosi ed antipatici, quali sono: la vesicazione, l'ago-puntura, il cauterio attuale, l'estrazione d'alcuni denti molari.

Si usò il curaro alla dose di 10 centigrammi scolti in 88 grammi d'acqua, applicandolo dapprima con compresse imbevute e poste sulle piccole piaghe del cauterio; quindi con inoculazioni, mediante ago d'innesto, nella muscolatura della guancia, ma in tre giorni non si ebbe a notare alcun vantaggio. Diminuita allora la quantità d'acqua della soluzione (10 centigrammi in 20 grammi d'acqua) cominciò ad alleviarsi il male e continuandosi con insistenza l'applicazione, spingendo le inoculazioni anche nell'interno delle guance e degli alveoli del lato affetto, il malato guarì perfettamente.

Numero degli ammalati 1: guarigione.

5.

Azione del curaro nella convulsione clonica.

Osservazione 1. — È quell'unico caso di nevrosi particolare osservato nell'Ospedale di Milano in cui le cloniche convulsioni si alternavano coll'estasi, colla catalessi, col letargo . . . L'egregio signor dottor Augusto Tebaldi ne diede interessante e dettagliata rela-

zione nella « Gazzetta Med. Lomb. » ⁽¹⁾, e l'amico mio *Dell'Acqua* si ebbe dal chiarissimo sig. dott. *Plinio Schivardi* tutti i particolari storici più interessanti ⁽²⁾.

La povera inferma (ragazza quattordicenne) non trovò sollievo in alcuna medicazione. » Il dott. Gamberini nel 1851 tentò gli antelmintici, gli antitenici, gli antiperiodici, i rivulsivi, l'idroterapia, l'ago-puntura ed i così detti anti-epilettici, quali sono: l'atropina, il cloruro ed il nitrato d'argento, le pillole di *Méglin*, la pomata di cloroformio sulla spina. — Il dott. *Motta* nel 1862 prescrisse i pediluvi per attivare la mestruazione; l'accesso diurno protrasse d'un'ora la sua insorgenza. — Nel luglio, anno stesso il dott. *Schivardi* propose di tentare il curaro alla dose di 10 centigrammi sciolto in 4 grammi d'acqua ed applicato col metodo ipodermico e coll'uso della siringa di *Piravaz*. — La prima iniezione fu fatta il giorno 11 luglio pochi minuti prima del solito accesso notturno, che si sviluppò nel modo preciso degli altri giorni. La ferita causata dal trequarti fu subito contornata da aureola rossa ed il giorno dopo da risipola. — Il nessun effetto ottenuto spinse i richiesti consulenti a proporre sei iniezioni al giorno, tre prima e tre dopo l'accesso. Ma dietro particolari osservazioni dello *Schivardi* se ne praticarono sole 4 che furono tutte accompagnate da dolori gravi suscitati dalle trafigure cutanee e susseguite da risipola. — Qui l'ammalata rifiutossi alla continuazione della prova curarica e ritornò, domandata dai suoi parenti, al suo paese, più ammalata ed infelice di quando erano partita. »

Numero degli ammalati 1: nessun effetto.

Vi presento riuniti in un sol quadro tutti i casi clinici discorsi, di maniera che d'uno sguardo potete subito rilevarne l'importanza ed il significato.

(1) N. 51 del 1861, e n. 1 del 1862.

(2) Vedi « *Meroni e Dell'Acqua*, ecc. » dalla pag. 172 alla pagina 174.

*Quadro riassuntivo generale dei tentativi di cura
fatti col curaro in cinque varietà di nevrosi.*

ESPERIMENTATORI	MALATTIE					ESITI			
	Tetano	Idrofobia	Epilessia	Spasmo faciale	Convulsione clonica	Guariti	Migliorati	Dubbi	Morti
L. A. Sayre	1								1
Vella	3					1			2
Mance	1								1
Chassaiganc	1					1			
Pollin	1								1
Spencer Vella	3					1			2
Gintrac	1								1
Middeldorpf	1								1
Gherini	2					1			1
Paravicini	2								2
Monti	2					2			
Questa	1					1			
Schub	1								1
Ferrini	2								2
Verga	2								2
Giannelli	1								1
Concato	1					1			
Verardini	1								1
Sewell	2					1			1
Harley	1								1
Moroni e Dell'Acqua	3								3
Vulpian		1							1
Gnalla		3							3
Ospitale Mauriz. Torino		1							1
Osp. Maggiore di Milano		2							2
Thiercelin			2				2		
Voisin e Lioaville			12					12	
Benedickt			6			5	1		
Gnalla				1		1			
Schivardi e Tobaldi					1			1	
	33	7	20	1	1	15	3	13	31
Num. totale dei casi 62 (1)									

(1) Quel vivace ingegno e valente scrittore che è lo Schivardi,

*Riflessioni sulla potenza medicamentosa del curaro,
sull'essenza nosologica delle discorse nevrosi e
sulla loro terapia.*

Di 62 ammalati di forme nevropatiche le più spaventevoli e micidiali col curaro si è potuto salvarne precisamente la metà, dei quali 15 furono ridonati a perfetta salute! È questo un risultato più che lusinghiero, soddisfacentissimo. Nessuno, mi cred'io, vorrà impugnare sì fatta verità; nessuno, io penso, avrà in pensiero di dubi-

ta egli pure in pronto un lavoro sul curaro, e sta per dargli alle stampe. Da un brano di esso, che gentilmente volle comunicarmi, apprendiamo avere egli trattato col curaro un secondo caso d'*af-
fezione convulsiva a forma tetanica* occorso nell'Ospitale Maggiore. Eccone in brevi parole le particolarità più importanti:

Giuseppina Comelli, dell'età d'anni 32, nubile, in seguito ad uno spavento, soffre di frequenti accessi convulsivi. Tradotta all'ospedale si ha campo di osservare più volte l'ammalata in preda all'accesso. « Tutto ad un tratto senza alcun presentimento, segno, od aura qualunque l'ammalata perdeva la coscienza e compariva il crampo alle mani. Le dita si arcuavano; la loro punta si fissava contro il palmo, e la mano diveniva deforme. Contemporaneamente alla faccia si contraevano i masseteri (trismo), la mascella inferiore serrava i suoi denti dietro quelli della superiore, scalfendo le gengive, e rimaneva immobile, inchiodata in tale posizione. Poi la contrazione tetanica si estendeva alle braccia, ne venivano presi i flessori, e questi si contraevano in tal modo, che colla maggior violenza non si riusciva a distenderli. Succedeva l'opistotono, la testa veniva tratta violentemente in dietro, e per la contrazione dei muscoli del dorso la colonna vertebrale si arcuava in modo, che rimaneva uno spazio fra essa e il piano del letto. La respirazione si faceva quindi difficile, stertorosa e talora così gravemente inceppata che tutto faceva presagire dovesse la paziente soffocare. I muscoli del ventre contraevansi essi pure, e la mano posata sull'addome provava la sensazione di durezza, come ponendola su di piano solido. Da ultimo la convulsione si estendeva alle gambe, l'estremità si ripiegava in flessione, le dita si arcuavano tutte come prese dal crampo e in

tare dei fatti esposti. Or dunque, qual'è il farmaco o il metodo di cura con cui si è potuto mai guarire un terzo di tetanici, redimere dalla morte venti epilettici e salvarne cinque?... Io non sono nulla affatto partitante nelle scienze, nè entusiasta dell'introduzione di questa droga — pur troppo ancora imperfettamente conosciuta — nella terapeutica: solamente mi preme dissipare l'ingiusta avversione, la soverchia diffidenza, l'antipatia che tanti chiari clinici provano pel curaro. Il fortunato esito di tante cure compiute con questo rimedio ci obbliga a studiarne più profondamente le proprietà; per questo bisogna esperi-

un modo che si direbbe non possibile, e infine le gambe si alzavano dure, istecchite che parevano d'un pezzo.... Dopo 10 a 15 minuti tutto ad un tratto, scioltesi le contrazioni tetaniche, veniva presa da delirio.... »

Il dott. Schivardi alla presenza del dott. Ambrosoli praticavagli una prima iniezione di curaro la mattina del 19 agosto, e ne replicava tre altre nella giornata di mezzo centigr. cadauna. Il 29 ne ripeteva 3 di 1 centigr.; l'8 di settembre due altre di 1 centigr.; il 9 sotto l'accesso, eseguita una inoculazione curarica, dopo 25' « con meraviglia degli astanti si troncò il violentissimo accesso, il quale non fu neppure ausseguito dal delirio. Il giorno 10 nuovo accesso troncato sul nascere della iniezione. Era in vero meraviglioso il vedere come quei muscoli, che sotto la mano esploratrice apparivano così tetanicamente contratti, diventare ad un tratto molli affatto. »

Continua l'osservazione e l'esito sembra incerto.

Lo Schivardi accenna nel suo lavoro a nove casi altresì di tetano trattati col curaro, che in parte ci erano sfuggiti ed in parte non potevamo conoscere, o solo conoscevamo in modo imperfetto. Eccoli sommariamente:

1.^o — Oltre i due casi da noi riportati del Gherini avvenne un terzo inedito del medesimo autore, che ebbe esito letale.

2.^o — Un caso appartiene al dott. Gualla di Brescia curato nel 1863 ed egualmente seguito da morte.

3.^o — Una guarigione intera invece ottenevasi a Napoli all'ospedale (Clinica Chirurgica) (a). Questa osservazione è molto impor-

(a) *H. Morgagni*. febbrajo 1866.

mentare, sperimentare. Frattanto certamente usiamo senza legge né scienza il *veleno indiano*, cioè lo adoperiamo empiricamente: ma di grazia, quanti e quali sono i *veleni dei popoli civilizzati* di cui si conosca perfettamente il modo *intimo* d'agire sulla organizzazione vivente? Se ne esistono, sono ben pochi, oppure io non li conosco — lo confesso candidamente. Io penso che la *terapeutica scientifica* è ancora tutta a farsi; la tossicologia e la farmacologia cominciano solo adesso a mandare i primi vagiti della loro infanzia, conciossiachè da pochi anni si è dato mano a studiare seriamente l'azione fisiologica dei veleni e del

tante, perchè si è potuto vedere « che quando si sospendeva il curaro riprendeva forza il male; e questo tornava a minorare, e gnari da ultimo persistendo arditamente con quel medicamento e crescendo anche la dose. »

4.^o, 5.^o, 6.^o — *Demme* ottenne col curaro la guarigione di tre tetanici per trauma, come leggesi nella di lui opera *Militär-chirurgische Studien*, 2.^a ediz. Würzburg, 1863.

7.^o — « Il dott. Lochner in Schwalbach ebbe un tetano curato col curaro ancor più rapidamente (a), sviluppatosi in un mietitore per ferita ad un dito e raffreddamento. Fece la soluzione di un grano in 100 gocce d'acqua, e colla siringa di Luer ne iniettò 10 gocce nella coscia destra. Alla sera altra inoculazione nella sinistra. Il giorno dopo escorì una porzione di cute del ventre e medicò colla stessa soluzione. Ne ebbe risultato netto, e la guarigione. »

8.^o — Un'altro caso di guarigione di tetano col curaro è quello di cui parla Erlenmeyer a pag. 89, avvenuta al dott. Mura a Rio Janciro.

9.^o — L'ultimo è il caso anche da noi citato del Jousset: — Un uomo di 34 anni ferito alla gamba sinistra dal timone di una carrozza si è ricoverato all'ospedale Cochin a Parigi, nell' servizio del dott. Richard. Liouville procuravane il curaro. Cent. 2 $\frac{1}{2}$ di quel curaro in un coniglio lo uccide in 10'. — Si usarono 19 centig. Eravi presente anche Vulpian. — Si ebbe risoluzione completa.

Il paziente morì poi per assorbimento purulento in causa della vasta piaga.

MORONI.

(a) Erlenmeyer, op. cit. pag. 90.

medicamenti. Il curaro d'altronde sotto questo punto di vista, merita di stare alla testa di tutti gli altri veleni. Nessun corpo, oso dire, fu tanto *ostinatamente* — se la parola può correre — studiato quanto il curaro! L'aureola di mistero che lo circonda; il sapersi di esso e sentir raccontare in diverso modo cento storielle stravaganti; tutto ciò ha contribuito a stuzzicare la curiosità di moltissimi preclari naturalisti e di uno stuolo di eletti fisiologi: — io vi dissi, o Signori, ciò che si fece e ne rapportai i corollarj. Potremmo noi fare e dire altrettanto per qualsiasi altro anche dei più vecchi e volgarmente conosciutissimi farmaci? Ne dubito grandemente.

Si è detto essere il curaro un veleno troppo potente e quindi troppo pericoloso per essere usato come medicamento. Ma la stricnina, l'acido idrocianico e tanti altri veleni usatissimi non sono dessi dotati di una potenza tossica più formidabile ancora di quella del curaro? E per soprammercato non sono dessi più instabili, incerti e meno governabili nei loro effetti?

Si è detto ancora non potersi definire la dose medicamentosa del curaro nell'uomo, ossia la *dosatura* efficace o non micidiale. Per questo io non ho che di richiamare alla memoria i risultati delle esperienze eseguite da Polli, da Bernard e da noi medesimi. Io ho fatto conoscere le difficoltà che si frapponavano alla dosatura del curaro, ma nello stesso tempo ho dimostrato che questa era possibilissima, facile a stabilirsi e senza pericolo, perfino nelle rane. Le principali difficoltà tenevano: 1. all'essere o no il curaro *genuino*; 2. al grado variabilissimo della potenza tossica. Procedendo però alla dosatura sui bruti, si addiène tosto alla soluzione di questi due quesiti: — stabilita la *natura vera* del curaro ed il grado della sua forza venefica, si può senza alcun timore usare come medicamento anche sull'uomo, appoggiandosi per l'applicazione ai dati dell'analogia ed alla conoscenza fisiologica

del rimedio; la quale ultima circostanza principalmente ci addita con sicurezza la via da seguirsi del tutto esente di pericoli. Non anderà guari, ne siamo certi, la chimica troverà modo di ricavare con maggiore facilità l'alcaloide del curaro,* la sua vera *quintessenza* nel senso di *Paracelso*, che per il primo ebbe la felice idea d'introdurre questo metodo nelle scienze: allora, rimossa ogni cagione d'appiglio per contraddirne le terapiche applicazioni, la curarina diverrà di un uso oltremodo facile e sicuro.

Scendendo ora a parlare partitamente di ogni singolo gruppo di nevrosi trattate col curaro dirò, che non sempre l'esito corrispose alla comune aspettazione. Questo rimedio è affatto impotente contro l'idrofobia: di sette rabidi neppure uno fu salvo, e nemmeno valse a mitigarne gli atroci spasimi. Riflettendo però che la stessa sorte è toccata ad una folla immensa di medicamenti — fra i quali l'arsenico (*Harless e Ireland*), le frizioni idrargiche alla spina (*Tissot*), il bagno a vapore (*Buisson*) e prima quello di acqua fredda (*Diogene Laerzio, Celso, Tulpio, Codron, Delabere Blaine*, ecc.), la flebotomia portata « usque ad animae deliquium » (*Ippocrate* olandese, *Wanswieten, Sauvages, Morgagni, Portal, Boerhaave e Mead*), l'asfissia artificiale (*Tedici e Dubasquir*), la radice della *datura fastosa* (*Cooper, Meash e Arles*), l'opio e sue preparazioni (*Frank, Dawson, Laneri, Dupuytren*, ecc.), il veleno viperino (*Rasori, Paletta, Mangili, Palazzini e Sormani* di Milano), l'elettricità (*Lus-sing* di Nuova York, *Schivardi* e la benemerita *Commissione* per lo studio dell'idrofobia istituita nell'Ospedale Maggiore di Milano), l'innesto del pus vaccino (*Cappello*), il bisolfato di chinino (*B. Gualla*) e finalmente la daturina proposta da *Harless* nel 1809 ed esperita nell'agosto 1863 e nell'aprile 1864 dalla sullodata *Commissione* ⁽¹⁾ — ri-

(1) Dietro proposta del prof. Folli, i sigg. dott. Giuseppe Clerici, Roberto Molinari, Edoardo Bocomini, Antonio Rezzonico, Am-

flettendo dico, che per quanto la medicina abbia tentato finora nulla ha potuto ottenere contro questa formidabile nevrosi ⁽¹⁾ « il cui vero rimedio giace ancora nel pozzo di *Democrito* (Cappello) » e che « tutti li infelici per essa colpiti ne restarono vittima (Verga) », non v'è di che stupire se anche il curaro non sortisse d'alcun effetto. — Questo potente farmaco d'ora innanzi verrà pure ricordato negli annali della scienza come rimedio affatto inutile contro la rabbia canina.

Un altro rovescio terapeutico ebbe a soffrire il curaro nella prova fatta in quella strana nevrosi che venne indicata col nome di *convulsione clonica*. Giustizia vuole però che si ricordi qualmente al curaro si avesse ricorso dopo che indarno furono esperite tutte le risorse dell'arte come ad estremo rimedio, e che subito quasi si desistette rifiutandosi l'ammalata. — Una sola prova, e cotanto imperfetta, nulla significa; per cui l'abbiamo collocata fra quelle d'esito *dubbio*.

Brillante fu invece il risultato ottenuto da Guala nella cura dello *spasmo facciale*. « Per argomento di analogia siamo indotti a fortemente sperare che il curaro possa prestare buoni uffici nella cura di tutte le ribelli nevralgie in genere e più particolarmente nel *tic douloureux*, nella prosopalgia, nell'emicrania, nell'ischiate, ecc. » (*Moroni e Dell'Acqua*). Le quali infermità interessando di solito una piccola sezione soltanto o provincia del sistema nervoso, potranno essere più validamente combattute colle applicazioni *topiche* del rimedio quando sianvi alla parte ammalata piaghe accidentali o da cauterio, oppure anche

brogio Gherini e Carlo Pasta, componenti la detta *Commissione*, hanno deciso di tentare la cura dei primi rabidi che entreranno nell'Ospitale colla *trasfusione del sangue*.

(1) « Sono oltre a 2000 anni che celebri medici scrivono opere importanti sulla rabbia, e ancora non si conosce un rimedio sicuro contro la rabbia dichiarata ». *Toffoli*.

semplicemente una superficie depilata dall'epidermide per azione rubefacente o vescicatoria di qualche sostanza, su cui applicandò piumaccioli imbevuti di soluzione curarica, il rimedio possa giungere direttamente — *per imbibizione* — a contatto coi ramuscoli del ramo nervoso ammalato entrando nella *circolazione interstiziale*.

Insuperati vantaggi si ebbero dall'uso del curaro nella cura dell'*epilessia* ⁽¹⁾, — altra miseranda e formidabile infermità, che pei dati negativi forniti dall'anatomia patologica, per la desolante ostinazione e periodicità e sua particolare sintomatologia, fu posta fra le *neuropatie*.

La storia dello svariato trattamento della epilessia fornirebbe uno dei più curiosi volumi della terapia speciale, come avviene appunto di certe nevrosi, che ritrose all'occhio scrutatore non lasciano sempre scorgere chiara e determinata la loro condizione patologica, e son tratto spesso perciò dalle frustrate prove del razionalismo, a subire anche quelle dell'empirico, per quanto vane e ridevoli le apparecchi. Ed egli non è meraviglia so il giornalismo non medico si reputi in grado di riferire portentosi dovuti ad applicazioni strane, sdebitandosi della spiegazione scientifica col rimetterla sempre e tutta intera allo invocato studio dei dotti (*Liberati*). In prova di che basterà citare il caso di certo *Vidal* ⁽²⁾, che veniva sollevato quasi per incanto dagli spasimi epilettici ogni volta che gli si copriva il volto con un fazzoletto di seta nera; ed i miracoli che operava *Papa Giovanni XXI*, medico, facendo portare addosso agli epilettici, con estrema fede, i nomi di *Gaspere, Baldassarro e Melchiere....!*

Ippocrate, Celso ed Areteo fra gli antichi, o più tardi *Tissot, Portal, Esquirol, Calmeil, Maspero* furono i principali illustratori del *mal caduco*; ma la sua terapia fu

⁽¹⁾ Diceasi che anche i popoli selvaggi fabbricatori del curaro ne usino con vantaggio nella cura degli epilettici (?).

⁽²⁾ *Gazzetta di Torino*; 18 novembre 1864.

sempre l'insormontabile scoglio. Forse 300 furono i rimedi posposti alla sua cura e nessun di essi ebbe salda fortuna (Moroni e Dell'Acqua). — Però dopo le belle ricerche del dott. Pfeiffer sul bromuro di potassio ⁽¹⁾, venne da Brown-Sequard, Gubler, Mac-Donnel, Williams, Vigouroux, Blache, Bazin, Gratiot ed altri ⁽²⁾ esperita con buoni risultati l'azione sedativa di questo preparato. Anche in Italia il bromo diede ottimi risultati nelle mani dell' egregio dottor P. S. Liberali di Treviso ⁽³⁾; qualche vantaggio ottenne l'egregio medico ispettore del Manicomio maschile di S. Servolo in Venezia sig. dottor Prosdocimo Salerio ⁽⁴⁾, ed egualmente il signor dottor Belgrave ⁽⁵⁾ medico del Manicomio di Lincoln-Shire. Ma tutt' altro che incoraggianti furono i risultati conseguiti dal chiarissimo direttore del nostro Manicomio provinciale signor dott. cav. Cesare Castiglioni, il quale scriveva: « Dopo che si è preconizzato così utile nell' epilessia il bromuro di potassio, anche noi, che abbiamo sott'occhi numerosi epilettici d'ogni gravezza, in persone a differenti età e dei due sessi, nelle quali il male dura da più o men tempo, e fu ed è ostinato contro i farmaci più potenti e in maggior voga e in maggior confidenza e fino quasi giudicati infallibili, abbiamo ricorso le molte volte all' uso di un tal sussidio terapeutico. — E siamo dolentissimi che per quanto ne abbiamo usato finora non ci fu dato di raccogliere alcun risultato, non solo felice, ma nemmeno che si possa dire particolarmente lodevole ⁽⁶⁾ ».

⁽¹⁾ *Gazzetta medica Lombarda*; febr. 1861.

⁽²⁾ *Bull. Gen. de Therapeutique*. — *Gazette des Hôpit.*, mars, 1865 — *Imparziale* — *Gazz. med. ital. Prov. Ven.*, 22 aprile 1865.

⁽³⁾ « Il bromuro di potassio nelle malattie nervose — Lettera al dott. Serafino Biffi del dott. P. L. Liberali ». Vedi *Archivio Italiano per le malattie nervose*; fasc. 3; 1865.

⁽⁴⁾ *Archivio* sudd. loc. cit.

⁽⁵⁾ *The Journal of Mental Science*, ecc. ottobre 1865.

⁽⁶⁾ *Arch.* sudd. fasc. cit.

Le medicazioni, se non le più utili, quelle almeno che fruirono di più lunga vita sono: l'ammoniaca liquida, il mercurio, il nitrato d'argento, i vescicatori, i cauteri, la moxa, l'ossido ed il valerianato di zinco, la valeriana, la canfora, il muschio, la belladonna, l'atropina, l'elettricità, il giusquiamo. — Anche qui prevalgono i medicamenti così detti *deprimenti*. — Anche qui per conseguenza si volle proporre l'uso del curaro (Moroni e Dell'Acqua).

L'esito dei tentativi fatti — a noi noti — è stato fortunatissimo e sorpassò realmente la generale aspettazione. Di 20 epilettici trattati col curaro nessuno morì! Già è questo tale vantaggio che per sé solo basta collocare il nuovo farmaco al disopra di qualunque altro fin'ora conosciuto. È cosa che rattrista il vedere dai quadri statistici dei grandi ospitali lo spaventevole numero delle vittime che annualmente miete il feral morbo! Se dunque si dovesse solamente o si potesse col curaro prolungare l'esistenza di tanti disgraziati, perchè non lo si dovrà fare? Con tale penuria, o meglio assoluta mancanza di validi mezzi terapeutici, noi — di retta coscienza — non possiamo rigettare un rimedio che, oltre di avere salvati dalla morte tutti gli infermi su cui venne tentato, ha potuto migliorare la salute a tre di essi (Thiercelin, e Benedickt) e guarirne 5 (Benedickt).

Non conoscendosi nè il punto di partenza nè l'essenza di questa malattia, la cura debbe necessariamente essere empirica o *sintomatica*.

L'epilessia si manifesta, si può dire, con due specie di sindrome distinte: *motoria* l'una, l'altra *psichica*. Fa mestieri dunque una doppia terapia. — Il curaro appare evidentemente indicatissimo contro le convulsioni, cioè atto a combattere egregiamente i disordini nelle funzioni motrici: infatti da tutti venne adoperato in questo senso — e l'eccitamento convulsivo e la disordinata motricità furono vinte. Ma col veleno americano si ottenne ancora

di più: Benedickt dimostrò coll'esperienza l'influenza benefica che esso può portare anche sulla diatesi psichica.... e questo è ciò che da nessuno potevasi scientificamente prevedere!

Troppo pochi invero sono gli argomenti di fatto addotti da Benedickt in conferma della duplice importantissima azione medicamentosa del curaro. Però tutti i clinici studiosi e teneri del vero dovrebbero averne a sufficienza per spingersi con ardore e con piena fede nella via della sperimentazione ⁽¹⁾ ». La scienza, disse *Bacone*, è una piramide di cui l'osservazione e l'esperienza ne costituiscono la base, la dottrina ed i principj la sommità e l'apice ». Esperimentiamo dunque prima, raccogliamo un numero sufficiente di fatti per gettare le fondamenta della nuova terapia; in seguito vi costruiremo sopra l'edificio teorico: « *Duo sunt medicinae fulcra, experientia et ratio; experientia praecedit, ratio sequitur* ».

Ove l'azione medicamentosa del curaro fu meno imperfettamente studiata è nella cura del tetano. L'idea di applicare il curaro nella cura del tetano — fino dal 1811 sorta nella mente di *Brodie* — dopo le celebrate rivelazioni fisiologiche di Bernard sull'azione di questo veleno, prese piede e crebbe rigogliosa all'ombra dell'ipotesi del Vella relativa al supposto antagonismo tra il curaro e la stricnina ⁽²⁾.

(1) Il Polli fino dal 1861 scrisse ne' suoi *Annali* ecc. (fasc. di febbrajo) *doversi sperimentare il curaro nelle crisi epilettiche minacciose*.

(2) La *Gazzetta Medica Italiana*, Prov. Veneto (N. 6; 1864), su questo proposito ha le seguenti parole: « Da questa ipotesi si discese ad una conclusione non meno erronea. La stricnina porta fenomeni tetaniformi ed il curaro invece effetti di rilasciamento e di paresi: tentiamo il curaro nel tetano e la paralisi guarirà la rigidità. Non sarà certo il malato che guadagnerà in simile cambio. Su questa logica sperimentale e su queste razionali indicazioni, noi ci siamo già spiegati chiaramente altra volta (quando?) ».

I primi tentativi del Vella furono fatti sopra due individui colpiti da tetano, l'uno da 4, l'altro da 5 giorni, in seguito a ferita d'arma da fuoco, i quali si trovavano in uno stato di semi-asfissia ed in condizioni affatto disperate. Il curaro produsse una calma ed un rilassamento muscolare che sollevarono grandemente gli ammalati, ma non li salvò dalla morte.

Un terzo tentativo fu coronato da pieno successo. Permettete ch'io ve lo riferisca distesamente come trovasi rapportato negli *Annali universali di medicina* ⁽¹⁾ dall' egregio sig. dott. *Peyrani*:

« Un sergente del 41.^o di linea, di 35 anni, affetto da ferita d'arma da fuoco al piede destro, con frattura incompleta del primo metatarso e lacerazione dei tendini e delle parti circonvicine, dodici giorni dopo la riportata lesione, mentre tutto parova volgere al bene, provò un po' di rigidità al collo, con difficoltà di muovere la mandibola e la testa, non che alcune convulsioni leggere; due giorni dopo, esso presentava tutti i sintomi di tetano generale. In questo stato di cose fu dapprima praticato un salasso per combattere, dice il dott. Vella, l'asfissia di cui il malato era minacciato; poscia, dopo essersi sbrigliata la ferita, fu amministrata una porzione ben laudanizzata che non produsse alcun effetto.

Allora fu applicato il curaro sulla ferita, mediante filacco inzuppato di una soluzione di 10 centigrammi di curaro in 40 grammi d'acqua, dose che fu successivamente portata fino a 1 grammo su 80 grammi d'acqua. Dopo tre quarti d'ora, e, quando la quantità del curaro era maggiore, una mezz'ora, ogni applicazione era con-

« Che il curaro possa giovare nel tetano come in molte altre affezioni, ciò è possibile; ma ciò è ben lungi dall'essere provato, e meno ancora poi che abbia a giovare perchè è antagonista della stricnina ».

(1) Vol. CLXIX; 1859.

seguitata da una diminuzione nella rigidità tetanica, poscia da un rilassamento muscolare tale da permettere al malato di bere, prendere qualche minestra, orinare, sedere sul letto, ecc.

Cessata l'azione del curaro, la gamba ferita era sempre la prima a provare le scosse tetaniche che, in principio, ricomparivano con tutta la loro violenza. Nei tre primi giorni l'assorbimento bastava per produrre il rilassamento muscolare o la calma generale, ma più tardi fu d'uopo applicare un vescicante alla coscia, che si ripeté, all'ottavo giorno, onde aver un'altra e larga superficie assorbente.

Durante 4 giorni, le medicature si rinnovarono ogni 3 ore; in seguito a distanza di cinque ore sino al duodecimo giorno, in cui si ridussero a 3, ed anche a 2 nelle 24 ore.

Per tal modo nei primi 8 giorni furono allontanati sempre gli accessi, sicchè, diminuiti progressivamente di intensità cessarono intieramente, ed al 37.^o giorno di cura il malato esca dall'ospedale compiutamente guarito, per rientrare in Francia. »

Come dice benissimo *Peyrani*, qui non trattasi di guarigione casualmente ottenuta, di rimedio del tutto empiricamente applicato, bensì di effetti accertati già per numerose esperienze, di agente la di cui applicazione al tetano poggia sopra note basi fisiologiche e l'indicazione del quale, in così fatta malattia, è evidentemente logica.

Il caso del dott. *Vella* non si può riguardare come un caso di guarigione spontanea ed eccezionale, nè il successo quale semplice coincidenza. Le guarigioni di tetano reumatico, osservò il *Rayer*, massime se consecutive a ferite di arma da fuoco, sono eccessivamente rare, al punto che *Dupuytren* ⁽¹⁾ su 40 casi ne vide uno solo che non terminasse colla morte. *O' Beirne* ⁽²⁾ vide in Spagna 200

(1) « Lezioni verbali di clinica chirurgica » — pag. 84.

(2) « Enciclopedia di Medicina pratica » — *Michelotti* — Trad. dall' ingl. art. « Tetano » pag. 4170.

casi di tetano traumatico finire tutti colla morte. *Hennen, Dickson, Manec, Morgan e Cloquet* dissero non ricordarsi un solo esempio di guarigione. Anche *Ferrini* ⁽¹⁾ scriveva nel 1860: «.... tutti i tetanici traumatici che io ebbi in cura o che vidi in consulto, tutti indistintamente ebbero un esito letale, sotto qualunque metodo curativo ».

Dai patologi, oltre il tetano riflesso — da isterismo e dei neonati — e tossico, suolsi distinguere due specie di tetano; il reumatico ed il traumatico. Il vero tetano i pratici lo fanno consistere in una alterazione funzionale quantitativa dei strumenti del moto volontario, contuttochè ed intelligenza e volontà non siano, od almeno non corrispondentemente, deviate dall'andamento loro ordinario (Concato); distinguendolo poscia nelle due sorta sovraccennate per importantissime ragioni etiologiche. La quale distinzione fra tetano traumatico ed idiopatico o spontaneo dei diversi autori, *Bazin* chiama viziosa, e lo stesso *Ferrini*, d'accordo con *Bergamaschi* e *Speranza*, non la riconoscono affatto. Il traumatismo non è che la causa disponente, le cause determinanti sono le reumatizzanti (*Ferrini*). A cui *Polli* ⁽²⁾ rispose: « Io convengo pienamente con Voi che non vi abbia che un tetano per cause reumatizzanti, a sentire le quali in forma di tetano può disporre più o meno una condizione traumatica, e che il curaro spieghi effetti nervini veramente eroici nel senso di paralizzare i moti muscolari dalla periferia al centro. Egli è per questo ch'io vorrei aggiungere al curaro l'uso interno del solfato di chinina ad alta dose, come il migliore e più pronto rimedio atto a togliere gli effetti del freddo umido e delle cause reumatizzanti — . . . Io riguarderei il chinino come rimedio diretto contro la causa ⁽³⁾, e il cu-

(1) « Saggio sul clima e sulle precipue malattie della città di Tunisi e del Regno » — pag. 133.

(2) *La Sardegna Medica*; 1 febbrajo 1864.

(3) L'egr. dott. *Gherini* applicava in questo senso il chinino anni

raro contro il più grave sintomo del tetano, e perciò mi sembra che essi debbano soccorersi a vicenda per rendere più completo il trattamento e assicurarne l'esito favorevole. »

Dissentè però Il *Concato* da queste viste generali quando dice: « Realmente nel tetano traumatico (da ferite in genere), che più logicamente parebbemi si dovesse chiamare *consecutivo*, non solo è diversa affatto la natura della causa, ma è differente eziandio il modo con cui lede l'organo in che da ultimo s'incentrano tutti i movimenti che tengono ad azione muscolare evidente. In quello (il reumatico) ogni ragione porta a credere trattarsi precipuamente della ripetizione di uno stato morboso dalla periferia dai nervi, lunghezzo i medesimi, fino al midollo; in questo (il traumatico) della diffusione di condizioni irritative, forse di semplice alteramento di funzione, quale osservasi non infrequente negli accessi tetanici che accompagnano lesioni gravi dei visceri (1). »

Lo studio *etiologico* di una malattia è talmente collegato a quello della di lei *essenza patologica*, che rendesi impossibile il discernere la verità da una parte quando l'altra rimane tuttavia avvolta nell'oscurità. Quali sono le nostre conoscenze attuali intorno la sede della condizione patologica e natura intima del tetano?... Davvero che la risposta è alquanto imbarazzante!

Se vi è in medicina argomento difficile e contrastato egli è al certo quello su cui rivolgonsi queste brevi considerazioni. Il chiarissimo professore sig. cav. *Perosino Felice* (2), scriveva dieci anni or sono:

« Non si ha che a percorrere una delle tante mono-

sono ad un tetanico e ne ottenne la guarigione. Nell'anno 1862 esternò l'idea di associare il chinino al curaro nella cura del tetano.

(1) *Rivista Clinica di Bologna*, 1865.

(2) *Gazzetta Medica Italiana*; Stati Sardi, 1856.

grafie del tetano per scorgere quanto mai siano stati dissenzienti, e lo siano tuttora gli scrittori che trattarono questo punto. Chi fece dipendere il tetano da uno stato morboso del sistema muscolarè; chi il derivò da patologica condizione dei nervi motori; altri riferirono i tetanici disordini ai nervi senzienti e motori; altri riposero la sede della malattia nel midollo spinale, e fra questi primeggiavano un *Galeno*, un *Fernelio*, un *Villis*, e quindi si collocò il massimo numero dei più distinti pratici, e dei nostri connazionali possiamo registrare i nomi illustri del *Bergamaschi*, del *Barovero*, del *Gallo*, dello *Speranza*, ecc. Nè regna perfetto accordo intorno alla natura della lesione da cui muovono i tetanici fenomeni; alcuni la dicono stenica, altri astenica ⁽¹⁾, chi irritativo-nervosa, chi irritativo-flogistica ».

L'opinione di *Galeno*, che considera il fenomeno tetano come originato da una condizione morbosa della midolla spinale, è quella che riunisce i maggiori suffragi, e perciò il celebre *Pietro Frank* scrisse: « *tetani causa saepe in medullae spinalis affectione habetur* ».

« Il tetano, dice *Perosino*, è contrassegnato da due fenomeni spettanti al sistema nervoso, di cui uno, il *dolore*, si riferisce ai nervi centripeti o di senso, e l'altro, lo *spasmo*, è l'effetto di alterazione nei nervi motori o centrifughi... Ascendendo al punto di partenza dei disordini dei nervi motori d'onde emanano sì gravi contrazioni muscolari, non riesce difficile il riconoscere che la causa efficiente sta nello spinale midollo in cui trovansi immerse le radici anteriori dei nervi rachidici... Infatti come mai si potrebbe ammettere un'alterazione di contrattilità che abbraccia un gran numero di muscoli, anzi molte serie di muscoli, senza stabilirne la sede nel centro nervoso

⁽¹⁾ *Monteggia* pensa che il tetano è di natura *astenico* essendo conseguenza di *debolezza indiretta* (7).

d'onde traggono le origini i nervi a corrente centrifuga che a tutti questi muscoli si distribuiscono?

La sede adunque dell'alterazione organica o condizione patologica del tetano, risiede nel viscere rachidiano; su ciò non cade dubbio alcuno. « Il tetano, secondo il dott. *Luigi Ripa*, non è che un sintomo, un modo di manifestarsi della lesa innervazione; dunque l'alterazione latente dell'organismo che si manifesta col tetano è una condizione anormale della midolla spinale, ritenuta centro d'innervazione dei muscoli lesi nella loro funzionalità ⁽¹⁾ ». Ed il *Ferrini*: « . . . la contrazione spasmodica non è la malattia, ma la semplice manifestazione morbosa, un disordine della motilità associato ad alcune condizioni del midollo ⁽²⁾ ».

Ma in che consiste e di quale natura è questa morbosità del midollo spinale?

Le più diligenti ispezioni necroscopiche hanno svelato infiammazione delle membrane midollari o turgore dei vasi (*Bergamaschi, Ollivier, Brera, Speranza, Clot, Moroni e Dell'Acqua* ecc.); trasudamento albumino-fibrinoso; pseudo-membranoso, sieroso nello speco vertebrale con aderenze degli invogli (*Uccelli, Borda, Speranza*); deposito di materia solida, biancastra fra l'aracnoide ed il midollo (*Dubreuil*); versamento di sangue tra le membrane del midollo spinale (*Funcx*); formazione di false membrane (*Ayon*); congestioni del midollo spinale (*Dubreuil*); ram-mollimento in alcuni siti della midolla spinale (*Le Pelletier, Alençon, Patissier, Monod*, e, tra i veterinari, *Leblanc, Gellé e Moroni*); mielite spinale acuta (*Brera, Bergamaschi, Morgagni, Bonfi, Bonnet, Lieutaud, Arthur, dall'Arme, Larrey, Valsalva, Zulatti, Borda, Poggi, Tommasini, Speranza, Ollivier, Clot, Bayne, Wausbrough* e tanti altri);

(¹) *Gazzetta med. ital. lomb.*, 1853, p. 322.

(²) *La Sardegna Medica*, Loc. cit.

aridezza dell'aracnoide rachidiana e cerebrale (*Thompson*); rossore dei gangli semilunari (*Carron du Villards*, *Aronshon*, *Andral*, *Scan* e *Dupuy*). — Ma non sempre si ritrovano queste od altre alterazioni apprezzabili ad occhio nudo; anzi moltissime volte il tetano uccide senza cagionare il più piccolo guasto materiale ai tessuti che sono entro la cavità vertebrale (*Capparelli*) ⁽¹⁾. Ovveramente possono desse sussistere ne' cadaveri disoggetti che non diedero il più lieve indizio di malattie spinali, nè ebbero a soffrire di spasmi tonici o di tetaniche contrazioni. Perciò a gran ragione esclamava l'illustre Cesenate *Maurizio Bufalini* ⁽²⁾: « Se le necrosco pie dei tetanici non somministrarono eguali risultamenti, conviene di necessità inferirne che esse non hanno ancora disvelato altro che accidenti secondari, e non mai la vera causa essenziale del morbo, la quale non può essere varia Segni di flogosi non sempre essendosi trovati nei cadaveri dei tetanici, segue che dunque nella flogosi non è costituita l'essenza del tetano. Quella in cui si ripone l'essenza d'una cosa, non può mancare giammai, allorché esiste la cosa stessa: il contrario di ciò sarebbe assurdo. Ne' casi dunque, in cui si è incontrastabilmente riconosciuta la flogosi congiunta col tetano, non poteva esserne essa che o una causa occasionale o una mera concomitanza ». — Così per queste e quelle ragioni gl'indicati macroscopici reperti cadaverici possono bensì precedere, come giustamente osserva Perosino, lo sviluppo del male in discorso, esserne anche causa, ovvero esserne effetto, il risultato cioè della persistenza nella nervea tessitura del morbosoprocesso che ha per fenomeni di espressione il dolore e gli spasimi da cui è il tetano contrassegnato, ma non ne

⁽¹⁾ Il celeberrimo *Puccinotti* venne nell'ipotesi che il tetano derivasse dal disequilibrio e dalla discontinuità della corrente del fluido nerveo ⁽¹⁾.

⁽²⁾ *Bufalini*. Vol. I, parte 2, pag. 127.

costituiranno mai la patologica condizione. — « È quindi, scrisse Perosino, nelle condizioni abnormi degli *elementi* della tessitura del midollo allungato e dello spinale, particolarmente di quest'ultimo, *e solo in tali condizioni*, che risiede il tetano.... E questa difficile, spinosa ricerca negli elementi chimici e microscopici del nerveo tessuto non ha pure colpito nel segno, quantunque la scienza, allontanandosi dalle astrazioni dell'assoluto dinamismo, tenda sempre più verso la positività dell'organicismo, e con perfezionati mezzi d'investigazione i suoi cultori impieghino assiduo studio per sollevare il velo che copre la recondita natura del maggior numero delle infermità cui va il sistema nervoso soggetto... Ritenendo di buon grado per ora conveniente ed espressivo il vocabolo *irritazione* onde dare un concetto dei mutamenti materiali non pure noti, ma che tuttavia la ragione è costretta ammettere, avvengano nelle fibre primitive o nelle cellule del midollo spinale fin dal comparire i primi sintomi del tetano; stabilito che questi sintomi sono l'espressione dei cambiamenti accaduti negli elementi chimico-organici di detto centro, pare necessaria la conclusione che siffatta peculiare alterazione della nervosa tessitura, e solo dessa, deve costituire la morbosa condizione capace di manifestare i fenomeni del tetano; esista la medesima da sé sola, come nel così detto tetano irritativo; ovvero sia consecutiva a stato infiammatorio, o soltanto congestivo del midollo spinale e de'suoi invogli, come nel tetano congestivo; oppure a causa della persistenza dell'irritazione, o per altro motivo siano avvenute nelle suddette parti lesioni di congestioni, come nel tetano irritativo-congestivo. »

Oltre ottanta memorie sul tetano furono scritte e depositate negli archivi della scienza nell'ultimo decennio di questo secolo da autori nostrali e stranieri, raccolte sulla considerevole cifra di 778 casi (1). Alcuni di questi lavori

(1) *Concato*: loc. cit. 1805.

emergono indirizzati principalmente alla ricerca dell'essenza anatomo-patologica del male, studiata microscopicamente; ma pur troppo non si è ancora potuto rischiarare abbastanza l'argomento da togliere ogni motivo di dissensione fra i valenti istologi che se ne occuparono. Infatti Heiberg ⁽¹⁾ per cui fatto raccolto dalla Società Medica di Cristiania ⁽²⁾, venne nell'ipotesi che il tetano potesse consistere (anatomicamente) in una emodiscrasia, col *locus minoris resistentiae* nei muscoli, di cui determinava le contrazioni ⁽³⁾. Medesimamente Bowman e Todd considerano il tetano una *miopatia primitiva*. Rokitsansky ⁽⁴⁾, Demme ⁽⁵⁾ e Flechner ⁽⁶⁾ ritengono che nel tetano, in generale, ha luogo un processo di proliferazione cellulare, acutissimo, nella materia intercellulare ed interfibrosa dell'asse cerebro-spinale, materia alla quale Virchow diede il nome di *neuroglia* ⁽⁷⁾. Questa neuroglia Rokitsansky osservò per la prima volta

(1) Norsk. Mag. XV, pag. 481, 500, 1861.

(2) *Concato*; loc. cit.

(3) « Heiberg, per dare ragione dei cambiamenti anatomo-fisiopatologici nei muscoli, riassume la sua teoria nel modo che segue. Il tetano non è una malattia dei nervi, ma del sangue (un avvelenamento, emozimosi), la quale si fissa nei muscoli; questa localizzazione poi (*sit venia verbo*), opera di diminuita o mutata innervazione, si fa dietro deposizione e metamorfosi della malattia medesima nel tessuto muscolare, dal che la origine immediata del tetano ». (*Concato*).

(4) « Ueber das Auswachsen der Bindegewebeessubst. u. s. w. im Sitzungsber. der m. n. Cl. der k. A. d. W. Wien, 1854 ».

(5) *Beiträge zur path. anat. des Tetanus*; Leipzig und Heidelberg; 1850.

(6) Oesterr. Ztschr. f. prakt. Heilk. VI, 13; 1860.

(7) Diligentemente studiata questa materia, ritenuta prima di natura nervosa, nell'ependima dei ventricoli cerebrali — specie di membrana che li veste internamente — se ne riconobbe la natura eguale a quella del tessuto connettivo e fu considerata come un perineurio, differente dall'ordinario per la mollezza e struttura delicatissime, per la scarsità e l'aspetto leggermente granuloso.

il 15 aprile 1855 trasformarsi in una massa semiliquida, amorfa, tenace, penetrata da nuclei splendenti, che disgrega ed altera gli elementi cellulari e le fibre a cui è interposta. *Concato, Ercolani e Taruffi* (*) dopo un diligente esame praticato sopra il midollo spinale di un individuo morto per tetano traumatico rimasero persuasi della esistenza di alterazioni consimili. Il primo però di questi illustri (il Concato) fa osservare, che — al dire dell'esimio prof. *Corrado Tommasi* — la neuroglia « è talmente delicata che osservazioni esatte non si possono istituire se l'indurimento è riuscito soverchio, poichè non resta di essa che un coagulo granelloso, in cui tutto rimane sotterrato e nel quale è impossibile, anche coi migliori artifici, ravvisare bene la struttura primitiva ». D'altra parte Ercolani e Tommasi vennero in seguito nel dubbio che i creduti corpuscoli di connettivo altro non fossero che corpi amilacei piccolissimi, i quali colorati dal carmino rassomigliano grandemente ai nuclei del connettivo; ed a questo sospetto diede più largo fondamento l'osservazione fatta da Taruffi, il quale trovò, dopo immerso il midollo nell'alcool per 48 ore, in luogo dei corpi amilacei, numerosissimi cristalli di colesterina.

Dal quale stato di cose pare doversi concludere, che il tetano — considerato anatomicamente — sarebbe sempre una iperemia congestiva od anche una vera infiammazione del viscere rachidiano, — la proliferazione della neuroglia non farebbe che confermare questa patogenesi, ma non può essere la causa assoluta della morte. Laonde io convengo pienamente con quanto disse Concato, cioè che « il tetano considerato anatomicamente equivarrebbe ad una meningite spinale acutissima, più o meno grave, spesso non oltrepassante il grado della essudazione liquido-sierosa, o dall'associarvisi la congestione del midollo verrebbe tutto

(*) Rivista Clinica di Bologna.

il pericolo. Dilatati per questa i suoi capillari, la novità dello stato e la essudazione più copiosa del materiale nutritivo, produrrebbero a principio i fenomeni di irritazione funzionale, con aumento di consistenza del viscere; crescendo poi il grado e la durata della ectasia, dallo impedimento al circolo e dalla pressione sugli elementi staminali verrebbe la loro degenerazione in amido od in grasso (cristalli di colesterina), e scomparse allora le cellule o vuotate le fibre una edemazia *ex vacuo* sarebbe causa dell'ammollimento e della paralisi (1). »

(1) A questo punto dell'argomento, adduciamo le interessanti conclusioni generali formulate da quella rispettabile autorità scientifica che è il Concato nella sua pregievolissima memoria:

1.° « Si dà un tetano assolutamente idiopatico.

2.° È il prodotto delle vicissitudini meteorologiche in individui a predisposizione particolare, ordinariamente forati di apparecchio motore sviluppatissimo.

3.° Le lesioni anatomiche stanno fra la congestione meningo-midollare, e la meningite o meningo-miellite. Queste alterazioni si diffondono lungo le radici spinali, ai nervi di moto e di senso; nei muscoli hanno luogo parimenti alterazioni analoghe a quelle del midollo; sono però consecutive alla lesione delle funzioni loro; e queste e quelle accennano poi a distruzione (degenerazione amiloide? grassosa?) degli elementi staminali.

4.° Le apparenze tetaniche, o qualsiasi altro sintomo, non danno giusta misura del pericolo; la prognosi si regola specialmente sulla disarmonia fra circolo, respiro e calorificazione. Quanto più forte è la temperatura, frequente il respiro e minore la frequenza del polso, tanto più grave il pericolo.

5.° Il vero mezzo terapeutico del tetano è la profilassi. La cura impressa anche fino da principio può restare senza effetto. Mezzi razionali ed empirici di una qualche efficacia dovrebbero essere il bagno tepido permanente, semplice o medicato; l'applicazione di sanguisughe alla nuca, ai lati delle apofisi spinose, generosa nei soggetti robusti, fatta parcamente nei deboli; le unzioni con unguento mercuriale; le inalazioni di cloroformio; l'uso interno dell'estratto alcoolico di belladonna e del ioduro di potassio in soluzione a dose sempre crescente ».

Ritornando ora sull'azione medicamentosa del curaro nel tetano, quali vantaggi possiamo noi riprometterci dal suo impiego contro sì terribile nevrosi?

Se attentamente ponderiamo la *maniera fisiologica* di agire del curaro; se riandiamo con qualche attenzione lo studio che abbiamo fatto *sulla natura* della sua azione tossica; se infine richiamiamo alla mente le *leggi* da cui detta influenza è regolata, non ci sarà difficile trovare in farmacologia il posto che gli si conviene. Per noi il curaro non potrà mai essere uno *specifico*, il vero rimedio del tetano; tuttavia non esitiamo punto a proclamarlo il più potente *farmaco sintomatico* di questa nevrosi.

L'illustre prof. comm. *Secondo Berruti* ⁽¹⁾ ebbe fino dall'anno 1859 a dichiarare, che « l'azione curativa del curaro è analoga a quella dell'etere solforico inspirato coll'aria atmosferica, il quale ha la facoltà di fare cessare le contrazioni tetaniche indotte dalla stricnina ». — Subito che giunse fra noi nell'anno 1847 la notizia del sublime trovato degli americani *Carlo Jackson* di Massachussetts e *Morton*, egli intraprendeva numerose e preziosissime esperienze sulla virtù stupefacente dell'etere. Contemporaneamente altre utili ricerche sperimentali istituivano *Longet* ⁽²⁾ e *Flourens* ⁽³⁾. In seguito nello studio fisiologico di questo corpo si distinsero *Ravel*, *Cantù*, *Serres*, *Gruby*, *Amussat*, *Renault*, *Bouley*, *Seifert*, *Pétruban*, *Thiernesse*, i dott. milanesi sig. *Tizzoni*, *Restelli*, *Quaglino* e *Manzolini*, nonchè il sullodato prof. *Perosino* ⁽⁴⁾; e nelle

(1) *Atti della R. Accademia Medico-Chirurgica di Torino*. Adunanza del giorno 19 febbrajo 1848.

(2) *Expériences relatives aux effets de l'inhalation de l'éther sulfurique sur le système nerveux*. Paris, 1847. /

(3) Accademia delle scienze di Parigi; seduta del 22 febbrajo 1847.

(4) Vedi la sua bella Memoria: « Ricerche intorno al valore delle inalazioni eterice per la cura del tetano ». — Torino, 1856.

chimiche indugiò il sig. *Lassaigue* ⁽¹⁾ e molti altri, — per cui in brevissimo tempo si conobbe dell'etere solforico quanto umanamente era possibile. Frattanto la pratica delle anestesiche ispirazioni veniva sperimentata qual mezzo curativo di molte nevrosi e specialmente del tetano. — Grandissimo è il numero nell'umana medicina dei casi di tetano trattati con pieno successo coll'eterizzazione; e lo attestano i bellissimi lavori pubblicati dal *Pertusio*, dal *Riberi*, *Larusse*, *Roux*, *Petit*, *Prevost*, *Ledru*, *Mignot*, *Hopgood* e cento altri: — parimenti moltissime congeneri osservazioni vennero raccolte nel campo della medicina veterinaria, e ne fanno fede i casi registrati nel citato lavoro di Perosino e nel « *Repertorio di zoogatria* » del chiarissimo mio maestro sig. cav. professore *Lorenzo Corvini* ⁽²⁾. Anche nel fascicolo sortito ultimamente del *Recueil de Médecine Vétérinaire* ⁽³⁾ troviamo registrati tre casi di tetano nel cavallo, guariti dal Sig. *S. Aubry*, veterinario a Saint-Servan, colle iniezioni d'etere solforico nelle giugulari. Ond'è che sembraci ben stabilita ed incontrastabile l'utilità di questo compenso terapeutico nella cura del tetano. Tuttavia non condivido l'opinione di Perosino che *l'eterismo possa assalire e distruggere la condizione patologica del tetano*; — ritengo piuttosto, ed

(¹) Coll'eterizzazione il signor *Ledru*, veterinario a Clermont, guariva due cavalli tetanici; il signor *Sese*, veterinario a Grosville, ne guariva uno; il signor *Anginiard* figlio, veterinario a Marie ne guariva un'altro; il prof. *Delcart* ottenne la guarigione di un tetano essenziale generale; nelle infermerie della scuola veterinaria di Alfort si curarono due altri tetanici equini con pieno successo — e molti altri fortunati tentativi analoghi trovansi registrati nei giornali veterinari d'Inghilterra, d'Alemagna, del Belgio e della Francia.

(²) L'ogregio zoogatro *Rossi* di Vicenza guariva colle inalazioni eterree una cavalla affetta da tetano traumatico. Vedi « *Il Veterinario* ». Giornale, ecc. del Dott. *L. Corvini*. Milano; 1858.

(³) Pâvrier. 1867.

in ciò mi trovo perfettamente d'accordo con *Berruti* e *Pertusio*, che l'azione benefica dell'etere si riduca a questo: che nel calmare ed estinguere le violenti contrazioni tetaniche — solitamente causa immediata d'asfissia e di morte — lascia tempo di amministrare rimedj migliori capaci di agire direttamente sulla condizione morbosa da cui quelle contrazioni emanano, ed al male di svolgersi con regolarità e di percorrere la sua parabola ascendente e discendente senza sobbalzi e con maggior mitezza. — Tale è pure l'opinione di *Petit d'Ermenouville* o *Pertusio*; il quale ultimo a sostegno di ciò adduco le seguenti ragioni ed avvertenze:

« Che non mancano casi di guarigione di tetano cronico senza che si abbia avuto ricorso all'eterizzazione, ed in essi l'esito felice pare sia da ascriversi a che gli accessi nella loro maggiore mitezza e minor frequenza, non essendo stati da tanto per produrro l'asfissia, la condizione patologica abbia potuto sfumarsi nella sua regolare terminazione, la quale altrimente vien sempre contrastata dalla soffocazione del malato.

« Che se l'eterismo fosse il modificatore effettivo o diretto della condizione patologica del tetano, non sarebbe forse necessaria tanta insistenza nell'amministrazione dell'eterismo per poterne trionfare; che forse non si conterebbero rimbalzi e recrudescenze quasi le quante volte sospendonsi le eterizzazioni prima della definitiva risoluzione della malattia.

« Che per mezzo dell'eterismo non facendosi adunque veramente che una medicina sintomatica, si comprende quanto importa non perdere di vista quegli altri compensi terapeutici che l'esperienza ha già dimostrato di una qualche utilità, e che possono per ventura trovarsi più specialmente indicati da complicazioni o speciali condizioni del caso, e valersi del loro soccorso secondo i dettami della più sana pratica.

« Che sarebbe perciò improvvido consiglio quello d'imprendere una cura di tetano senza l'intermezzo dell'eterismo, del pari che affidarla esclusivamente a questo ».

Così se l'azione curativa del curaro è, quale la proclamava Berruti, analoga a quella dell'etere, l'efficacia del curaro nel tetano — per le cose discorse — riceve nuovo argomento di prova.

Il curaro infatti corrisponde perfettamente nella cura del tetano: esso agisce sugli *effetti* — come l'etere — della condizione patologica, vale a dire: combatte e spegne le spastiche contrazioni muscolari provocate dall'eccitamento nervoso centrifugo.

Tale si presenta a' nostri sguardi la virtù curativa del curaro. Forse taluni crederanno di coglierci in contraddizione con quanto abbiamo detto pro e contro l'azione *antidota* del curaro nell'avvelenamento stricnico. Io li invito cotesti signori a voler riflettere una cosa sola semplicissima, ma bastevole a spiegare e a rendere ragione del nostro modo di vedere; cioè essere molto differente il tetano *stricnico* da quello *patologico* (reumatico o traumatico). Il curaro, abbiamo detto, non è l'*antidoto* della stricnina più che questa lo sia del curaro; ma l'avvelenamento stricnico può fino ad un certo punto essere validamente combattuto con dosi *non mortali* di veleno americano. E questa azione benefica del curaro l'abbiamo spiegata nel senso principalmente ch'esso agisce come diuretico, accelerando l'eliminazione della stricnina dall'inquinato organismo. Noi non conosciamo, nè forse arriveremo mai a sapere, in che consiste la condizione patologica del tetano stricnico: il curaro giova talvolta agli animali stricnizzati in quanto agisce direttamente contro la causa e ne facilita la rimozione. Anche nel tetano patologico — *non tossico* — il curaro è prescritto, si può dire, empiricamente; lo si dà come rimedio sintomatico — come curativo del sintoma *convulsione, spasmo muscolo-nervoso* — non già

come rimedio *essenziale*, vale a dire diretto contro la condizione morbosa anatomica elementare del tetano, la quale al postutto — diciamolo francamente — non è per anco bastantemente chiarita; ma non lo si amministra però — e qui sta la differenza — per combattere ciò che è ancora un'incognita — *la causa*; a meno che si volesse considerare come causa del tetano un principio particolare, anormale, somigliante alla stricnina introdotto nel sangue e suscettibile di eliminazione per gli emuntori epatico-renale, quale a taluno è sembrato di intravedere.

Comunque siasi più nessuno ormai, si può dire, osa mettere in dubbio l'efficacia del curaro nella cura del tetano: molti perfino dei più arrabbiati oppositori li vediamo oggidì figurare fra i campioni di quelli che appoggiano calorosamente l'introduzione nella terapeutica di questo veleno. — Quali dunque possono essere le ragioni per cui Concato sostiene una contraria opinione? Egli s'appoggia alle altrui negative risultanze sperimentali, ed all'esito *pure negativo* di una propria esperienza...! Io ho raccolto tutto quello che ho potuto nella mia *Storia*, e dal prospetto riassuntivo dei singoli casi clinici risulta che su 33 tetanici 10 guarirono, quasi il terzo degli ammalati; — questo di certo non possiamo chiamarlo un risultato sfavorevole, tenuto calcolo ancora che gli infermi, cui il curaro non valse redimere dalla morte, provarono un notevole sollievo nei loro patimenti ⁽¹⁾ e ne protrasse alquanto l'esistenza. In punto poi all'esperienza eseguita

(1) « Tale e tanto era il vantaggio che il paziente (tetanico) ritraeva dalle prime iniezioni (soluzioni di curaro applicate ipodermicamente), e più ancora dalle successive, che egli vivamente pregava, perchè le medesime più di frequente gli si ripetessero, dopo di che poteva subito più facilmente bere e respirare ». (*Gherini*). — Anche gli ammalati del Dott. *Giannelli, Monti, Ferrini* ed altri reclamavano istantemente la ripetizione delle inoculazioni di curaro!

da lui stesso il Concato, non ha, nè può avere assolutamente alcun significato. Infatti:

Trattasi di un muratore sull'età di 40 anni che viene ricoverato all'Ospitale per tetano reumatico *in sesta giornata* (osservazione 26).

L'ammalato viene sottoposto ad una attivissima e diligente cura. Inalazioni di cloroformio: cloroformio per uso interno; bagni medicati colla potassa caustica; preparati virosi (belladonna) per lo stomaco e per l'ano; clisteri di tabacco e tante altre cose, *eccetto il curaro*.

Solamente nel *tredicesimo* di malattia e settimo di degenza all'Ospitale, visto riuscire *frustranei* tutti i tentativi di cura, Concato si decide per l'applicazione del curaro. In qual modo essa vien fatta?

Ammesso anche che il curaro adoperato fosse *vero curaro*, la dose era del tutto insufficiente (1 decigr. di curaro in 270 gr. di acqua distill.), e peggiore di tutte la via prescelta (via endermica). Infatti basta riflettere allo stato di sopraeccitazione nervosa in cui trovasi ordinariamente in preda il tetanico, per il quale il più lieve contatto, il più leggiero stimolo riesce *penosissimo*, talvolta pericoloso bastando a provocare un violento e spesse volte fatale accesso convulsivo; come potrà, domando io, sopportare quella tortura continua, quegli spasmi atroci che determinano le prime medicazioni del vescicatorio, eseguite poi e ripetute di due in due ore con una sostanza, qual'è il curaro, che provoca anche negli animali sani — come noi lo abbiamo sperimentalmente dimostrato — vivissimo bruciore della piaga? — D'altra parte come potevasi di questa maniera calcolare la quantità del rimedio inalato per la pelle? Perchè il Concato volle proprio scegliere il peggior metodo d'applicazione, anzi un metodo impossibile? Non poteva egli usare quello *ipodermico* tanto facile, quasi indoloro e che offre ogni garanzia possibile di dosatura? Ignorava forse i savii ammonimenti di quella

rispettabile autorità *tecnica* — se così è permesso d'esprimersi — che è il Polli, proferiti nella stessa sua *risposta* al Ferrini ne' seguenti termini: « La bagnatura di piaghe o di superficie vescicate con soluzione di curaro non permette mai di conoscere con precisione quanto curaro viene assorbito dall'organismo in un dato tempo, e quindi di regolare la dose di un rimedio d'azione così pronta e al tempo stesso così fugace. L'innesto sotto la pelle della soluzione titolata di curaro, permette di seguire con esattezza gli effetti, di ripeterne l'applicazione o aumentarne la dose a brevi intervalli che l'esperienza già insegnò bastare all'esaurimento della sua azione? » No, certo il prof. Concato non poteva ignorare tutto ciò. Nulladimeno il povero ammalato venne assoggettato ad un metodo assolutamente improprio di curarizzazione, e da quel momento — come avverte lo stesso dottore — furono più frequenti e più forti le scosse tetaniche e *destate* (notate bene) *dalle impressioni più delicate*; la respirazione si fece intercisa, la tensione muscolare più grave e si aggiunse il delirio....

Qualche medico, come ve ne sono tanti, potrebbe obiettare che anche Vella medicasse le ferite de' suoi tetanici colla soluzione di curaro. Concato si guarderà bene, ne sono sicurissimo, di mettere il piede su questo lubrico e falso terreno! Egli conosce perfettamente la grandissima differenza che passa sotto il punto di vista anatomico e fisiologico tra una superficie *assorbente dermica* ed una *piaga chirurgica*. Ma da valente patologo qual'egli è cerca piuttosto di sviscerare dal profondo della questione qualche solida ragione su cui appoggiare la difesa della propria opinione. Sapendo come per Bernard ⁽¹⁾ tutto si ridurrebbe ad un'azione calmante che il curaro sembra esercitare sui nervi irritati ⁽²⁾; conoscendo l'opi-

(1) *Revue*, ecc., 10 juin 1865.

(2) Il concetto di *calmare dei nervi irritati* non ha senso, op-

nione del prof. Polli, cioè che « il curaro giova a combattere i fenomeni più grandi e jugolanti del tetano, in modo di dar tempo a completare il trattamento con altri soccorsi ⁽¹⁾ »; consapevole del giudizio pronunciato da Jousset ⁽²⁾, il quale disse: « che il curaro è un eroico rimedio contro il tetano facendo cessare — se è bene amministrato — la rigidità tetanica ed impedendo l'arresto della respirazione »; perfettamente edotto della grandissima influenza che le teorie di questi insigni — commentate ed ampiamente svolte da altri rispettabilissimi scienziati — esercitò sullo spirito scientifico della pluralità dei medici e dei fisiologi ⁽³⁾, assale coraggiosamente di fronte il nerbo dell'inimico e sullo stesso terreno cerca con fino discernimento e con bella e fiorita argomentazione di sconfiggerlo sul posto. Udite le battaglierie sue parole:

« Riflettendo per poco sui reperti necro-microscopici forza è convenire, anche senza i dati della esperienza, che la idea di mettere, a mezzo del curaro, fuori d'azione le estremità periferiche dei nervi motori e così, evitando il pericolo della asfissia, dar tempo al processo morboso nel midollo di risolversi, quella idea, nata dalle

pure — ciò che sarebbe un paradosso — quello di pretendere che i disordini del sistema nerveo siano sempre determinati da uno stato d'iperemia o da condizioni flogistiche.

(1) Lettera citt. al dott. Ferrini.

(2) « Sur le curare dans le tetanos ». *Annuaire de Thérapeutique* ecc.; par A. Bouchardat. — Paris; 26 année.

(3) Perfino il prof. Vella è venuto ultimamente di questo parere. Nella sessione scientifica delli 6 marzo 1867 della Società Medico-Chirurgica di Bologna, in occasione della discussione provocata dal prof. Verardini sull'azione del curaro nel tetano, il Vella ebbe a dire « di essere persuaso che il curaro non cura che il sintoma, cioè lo spasmo e non la causa ma, ovviando alla minacciata asfissia lascia tempo alla natura di riordinarsi » (*Bullettino delle scienze mediche* di Bologna; marzo e aprile 1767).

esperienze fatte sui bruti, non è tale da farne a fidanza in pratica. E ciò per vari motivi.

Primieramente, non è la maggior cifra quella dei tetanici che perisce sotto i fenomeni dell'asfissia. *Thamayne* nella sua rivista scrive: che sopra 68 casi, 16 solamente furono quelli che fatti immobili i muscoli del petto, morirono in quella maniera; in secondo luogo, data pur possibile in ogni caso la risoluzione, di che, dopo quanto si disse, è permesso dubitare e fortemente, non solo non siamo sicuri di ottenere l'effetto, ma neppure di ottenerlo senza esporre il paziente ad inconvenienti maggiori. Se si teme che egli venga a mancare per il tetano dei muscoli del petto, in conseguenza della impedita ossigenazione del sangue, forse che lo stato contrario, la paralisi, od almeno un rilasciamento muscolare considerevole, non è altrettanto pericoloso? Imperocchè, lo si capisce facilmente, a bilanciare gli effetti dell'accresciuta funzionalità, diretta o riflessa, del midollo, converrebbe adoperare altrettanto di forza, vale a dire, mettere fuori di attività affatto le fibre nervose centrifugali; non sarebbe questione di mitigare gli stimoli, che i più leggieri sono fortissimi, bensì di togliere al midollo ogni mezzo a trasmetterli. Ma anche data nelle mani del pratico una misura certa, dedotta da ripetute applicazioni in condizioni fisiologiche, tale quindi da ridurre i nervi a trasmettere per metà solamente l'impulso motore, le alterazioni dimostrate dal microscopio e nei cordoni nervosi e nei muscoli, permettono esse neppur di credere che sotto quelle condizioni il curaro possa fare altrettanto che sperimentando sugli animali in istato normale? *Demme* incontrò fra i fascicoli dell'ischiatrico e del trigemino il connettivo turgido e congesto, e quelli quindi disgregati; *Todd*, *Bowman* e noi stessi vedemmo le fibre muscolari primitive profondamente mutate; il loro sarcolemma intatto, ma i nuclei in istato di lussuriosa proliferazione ».

Con questo strascico di parole l'insigne Concato riveste splendidamente e si fattamente erronei e poverissimi concetti da abbagliarvi la vista e da trarre chiunque in inganno; ma se appena spingiamo lo sguardo più in là a traverso quelle mentite sembianze, l'illusione cessa come per incanto e rimaniamo come prima nella più completa oscurità. Se Thamayu dissente dall'opinione generale, peggio per lui: le cifre ed i fatti ch'egli presenta non hanno alcun valore nè meritano fede, smentiti e contraddetti come sono da cifre o fatti cento volte più grandi e significativi raccolti dai più celebri patologi. Ma anche ammettendo che i tetanici non periscano per asfissia, contate per nulla il grandissimo vantaggio che offre il curaro di calmare le convulsioni muscolari, le quali oltre gli atroci spasmi che fanno provare al povero infermo, gli cagionano pericolosi sfinimenti di forze, congestioni viscerali, apoplessie ed altri mali che possono da soli condurlo a morte? « Se v'ha speranza nel tetano, dice *Marshall Hall*, ella sta nel togliere l'asfissia colla tracheotomia e nel risparmiare il consumo della eccitabilità coll'assoluto allontanamento di ogni eccitazione ». — Concato teme che per ottenere il rilasciamento dei muscoli bisogna dare al tetanico tanto curaro che basti a procurare lo stato opposto, *la paralisi* . . . di grazia, lasciamo queste facezie a certi gazettieri medici che non sanno ove stia di casa la fisiologia; Voi, *Concato*, non dovete, non potete dirlo seriamente. — Egli infine non crede che gli effetti medicamentosi del curaro trovino fedele riscontro ne' fisiologici per la cangiata condizione anatomica elementare del tessuto nerveo . . . Ma le cento rispettabilissime testimonianze che io ho addotte in senso affermativo non valgono pure qualche cosa? — Per me, lo dico francamente, quell'esperimento di Concato è un aborto di esperienza, e come tale non posso assolutamente, sotto nessun aspetto, accordargli il più piccolo valore. Le di lui argomentazioni appoggiando in fal-

so, per quanto linde e logiche possano sembrare, cadono da sè, e cadono mortalmente!

Concludiamo:

1.^o Il curaro è un potente modificatore dell'innervazione centrifuga.

2.^o La sua azione medicamentosa consiste nell'ammorzare, infievolire ed anche sospendere momentaneamente la nervea influenza motrice.

3.^o Essendo d'azione pronta e fugace; non lasciando traccia nell'organismo del suo passaggio; producendo effetti uniformi e sempre in rapporto diretto — per la loro intensità — colla dose e maniera d'applicazione, il curaro, nelle mani dell'esperto medico, riesce uno dei migliori e più fidati compensi terapeutici per la cura di particolari infermità.

4.^o Perciò stesso uniamo la nostra debole voce a quella degli illustri Polli, Bernard, Vella, Paravicini e tanti altri nell'incuorare i Clinici a valersi del curaro con maggiore fidanza ed a più larga mano. Anzi noi crediamo assolutamente necessario ogni qual volta lo si adopera a scopo medicamentoso di portarne la dose, gradatamente aumentando, fino a conseguire i primi effetti fisiologici del veleno. — Noi vorremmo eziandio che venisse preso in giusta considerazione il consiglio datoci da chiari medici italiani e dal Jousset di Bellesme di attaccare la malattia in sul principio, e quando è possibile, proprio all'esordire di essa, e di non desistere — noi soggiungiamo ancora — fino a tanto che siano completamente cessate le spastiche contrazioni ed estinti tutti i fenomeni che contrassegnano le malattie richiedenti l'uso di questo farmaco.

5.^o Le quali malattie in genere si contraddistinguono per sintomi di natura affatto opposta a quella dei fenomeni di curarizzazione e principalmente per esaltamento o *esagerazione* di funzionalità dei nervi periferici motori mossi

da patologica condizione del prolungamento rachidiano e midollo spinale.

6.° Il cnraro è quindi pel pratico un'arma potente per combattere e vincere gli spasmi muscolari nervosi, le toniche contrazioni tetaniche, le cloniche convulsioni, la *dialesi motoria* nelle crisi epilettiche ed i convellimenti muscolari che accompagnano molte altre oscure e complicate nevrose.

7.° Esatte osservazioni pratiche avendo dimostrato come talvolta le punture col tre quarti operate sugli ammalati di tetano onde iniettare ipodermicamente le soluzioni curariche bastano — causa la cresciuta eccitabilità o *eretismo* nervoso — a suscitare spasmodie muscolari ed anche veri accessi di contrattura tetanica, io consiglierei — in tali casi — di lasciare al posto entro i tessuti la cannula d'argento del tre quarti e praticare in quella sola regione il maggiore numero possibile delle successive iniezioni.

8.° Ogni qualvolta però la sensibilità dell'ammalato non fosse soverchia, converrà praticare le iniezioni in varie parti del corpo, ove principalmente la contrattura muscolare è più violenta: così nell'opistotono torneranno più opportune in corrispondenza dei muscoli estensori del collo e della spina dorsale; nell'emprostotono, al contrario, in quella regione ove trovansi i flessori di queste parti; nel pleurostotono si praticheranno sotto la pelle in corrispondenza ai muscoli che obbligano il tronco a rimaner flesso sopra uno de' suoi lati; così, per il trisma, sotto la cute che copre i masseteri ed i buccinatori, e via discorrendo.

Noi siamo indotti a ritenere molto utile la pratica delle *topiche* applicazioni terapeutiche, primieramente perchè la pratica e l'osservazione l'hanno dimostrata tale con un grandissimo numero di fatti clinici; in secondo luogo perchè la fisiologia c'insegna che, oltre l'assorbimento generale, avvi anche un *locale assorbimento*, cioè l'assorbi-

mento interno o *interstiziale* (cellulare), per il quale la sostanza medicamentosa giunge a contatto dell'elemento anatomico malato *direttamente*, ossia senza passare per il tramite del circolo sanguigno, — vale a dire per semplice *inbevemento fisico* degli organi continui.

Però siccome può succedere molto facilmente che le inoculazioni ipodermiche eseguite colla siringa del *Pravaz* od altro consimile istrumento, trasmettino direttamente il liquido medicamentoso entro qualche vasellino ferito colla punta del trequarti, di maniera che nessun effetto *locale* in tali casi si potrà ottenere per la rapida sottrazione o trasporto in circolo del rimedio, sembraci miglior consiglio adottare il metodo delle *inserzioni* sotto-cutanee, cioè l'introduzione del curaro in polvere od anche in piccoli pezzi sotto la pelle a traverso una piccola incisione del derma e fra questo ed il tessuto connettivo leggermente smagliato, riunendo poscia le labbra della piccola ferita e procurandone l'adesione con una pennellata di collodion o di altro liquido agglutinativo, oppure con una semplice listarella di cerotto adesivo o di taffetà inglese.

9.° Finalmente il curaro, quantunque non manifesti alcuna azione diretta sulla causa efficiente delle annoverate infermità, soltanto col frenare i disordini funzionali nerveo-muscolari salva l'animato moltissime volte da certa morte, sia sottraendolo ai pericoli della minacciata asfissia, sia risparmiandogli un gravissimo e spesso fatale dispendio di forze, sia col prevenire o quando meno arrestare il passo alle ordinarie tanto facili quanto funeste concomitanze, sia infine col dar tempo di trattare con altri più opportuni terapeutici presidj il processo morboso che ne costituisce l'essenza, ed a questo di svolgersi regolarmente e di risolversi.

CAPO III.

Dell' avvelenamento curarico in relazione al Foro criminale.

• Ittius scientiæ obiectum sunt
omnes corporis humani læsiones
vel actiones, quæ vitam vel san-
talem vel felicitatem publicam læ-
dunt ».

PLENK.

Quantunque in Europa l'aurora della civiltà abbia da secoli fugato il barbaro uso dell'arma avvelenata, relegandolo in paesi remoti e quasi sconosciuti: quantunque non siano più di certo per ritornare i tempi di *Antonio Guainerio* in cui gli Alpighiani di Pinerolo e Saluzzo saettavano il nemico con armi intrise nel succo della *thora* (*Ranunculus Thora*, *Linn.*), e quelli più remoti di *Ovidio* quando i popoli di Vaux o di Lucerna, i Geti ed i Sarmati soleano intingere i loro dardi nel veleno della vipera, come rilevasi dal distico

*In quibus est nemo, qui non coryton et arcum,
Telaque vipereo lurida felle gerat* ⁽¹⁾.

— pure riflettendo, che per quanto fra noi l'umano ingegno abbia saputo immaginare di orribile e diabolicamente sublime creando a centinaia mostruosi e spaventevoli apparecchi di morte, non giunse a tanto d'inventare un'arma la di cui ferita, anche lievissima, riuscisse sempre pericolosa o mortale come quella dell'arma avvelenata, non

(1) *Ovidio. Trist., lib. V, eleg. VIII.*

è da stupire, dico, se in date eventualità si avessero ancora a perpetrare in seno alla civile società nostra fatti criminosi tali da ricordare a comune disdoro l'arte infernale delle epoche andate — ed in prova di che adduciamo il tentativo meditato, non è gran tempo, in Francia di uccidere Napoleone III con pugnale avvelenato (1). D'altra parte considerando la facilità con cui il curaro può essere introdotto nell'organismo per altre vie (l'endermica, la rettale, ecc.) provocando mortale avvelenamento, non dovrà del pari recare meraviglia se l'assassino indossato l'abito dimesso e caritatevole del monaco o dell'infermiere, fra un serviziale e l'altro od una medicazione di vescicatorio ti mandasse bellamente all'altro mondo con un pizzico di questo veleno. Ond'è che la giustizia potrebbe non di rado abbisognare, più che per ogni altra specie di delitti, dei lumi del medico perito.

Senza stare qui a discorrere tutta la serie degli obblighi gravissimi che incombono al medico in simili contingenze, diremo soltanto ch'egli prima di pronunciare un giudizio qualsiasi deve assolutamente procacciarsi colle più diligenti e perseveranti ricerche *una prova di fatto*.

Il perito chiamato a giudicare dalle parvenze esterne di un individuo preso da grave malore se avvi motivo a sospettare la perpetrazione di un delitto, e più precisamente di veneficio curarico, non dovrà per quanto spiccata e caratteristica la sindrome apparisse, tralasciare l'esame chimico delle orine, della saliva, delle lacrime e di tutti gli umori che potrà ottenere dalla vittima ancora in vita. Questo però non farà nell'errato intendimento di *Voisin* e *Liouville*, di scoprire cioè lo zucchero nelle orine quale supposto caratteristico fenomeno di veneficio curarico; ma piuttosto per verificare l'esistenza negli indicati liquidi organici della *curarina*.

(1) È stato detto che il veleno fosse curaro.

Venuto a morte l'ammalato, dovrà il perito affrettarsi a raccogliere la prova fisiologica più importante dell'avvelenamento curarico, che è quella della abolita eccitabilità del sistema nerveo-motore. Perciò basterà mettere allo scoperto un piccolo ramo muscolare del nervo *sciatico* ed applicarvi lo stimolo elettrico: se la morte avvenne realmente per influenza curarica il galvanismo applicato immediatamente sul cordoncino nervoso non produrrà alcun effetto, mentre lo stesso eccitamento portato sui muscoli provocherà energiche contrazioni; se al contrario la morte provenne da altra causa lo stimolo elettrico diretto sui nervi determinerà infallibilmente convulsioni muscolari come se l'eccitazione fosse applicata direttamente sui tessuti contrattili.

Ma più di sovente avviene che le ricerche medico-legali si eseguiscano sui cadaveri già in preda alla putrefazione. Spenta quindi l'irritabilità e l'eccitabilità per morte vera degli elementi organici, a nulla di positivo potendo condurre le esperienze elettriche sulle fibre nerveo-muscolari, altro non rimane di meglio a fare al perito che tentare l'estrazione del veleno dalla visceraglia del defunto conformemente ai principj medico-legali insegnati dal prof. *Tardieu* (*) e adottati dalla pluralità dei medici legislatori. Questa operazione consiste nel tagliuzzare minutamente i visceri (cuore, fegato, reni, milza, polmoni, pancreas), macerarli nell'acqua distillata riducendoli in una massa poltacea, essiccare questa pasta a bagno-maria, sciogliere e lavare ripetutamente il residuo con alcool a 95° — senza introdurre alcun'altra sostanza straniera — fin tantoché colla filtrazione si ottenga un liquore chiaro e trasparente che risponda con facilità e prontezza ai cimenti chimici tentati coi più noti e sicuri reattivi.

A questo metodo però, d'altronde assai pregevole, vor-

(*) *Études Médico-légale sur l'empoisonnement*; — Leçons professées à la Faculté de Médecine. Paris, 1866.

rei fosse portata qualche piccola modificazione che lo rendesse ancora più facile e nello stesso tempo di più sicuro esito. Primieramente ai molti e ripetuti lavacri alcoolici amerei fosse sostituito il metodo dialitico per la separazione delle materie colloidi; si chiarificasse — occorrendo — il liquido dializzato col carbone e lo si facesse evaporare alquanto onde rendere, sotto un grado maggiore di concentrazione, più spiccate le reazioni chimiche. In secondo luogo vorrei che ai risultati dell'analisi chimica si aggiungessero, a savio riscontro, i responsi dell'analisi fisiologica: ridotto perciò il liquido di diffusione, col bagno-maria, a pochi grammi in peso, con esso s'inoculassero ipodermicamente rane, uccelli e qualche piccolo mammifero, studiandone attentamente gli effetti, i quali varranno talvolta da soli a far riconoscere, nonchè la qualità del veleno, la quantità incirca stata consumata nell'odioso misfatto.

Nella mia *Appendice* sull'assorbimento del curaro parlai diffusamente della *dialisi* applicata alla ricerca dei veleni nelle sostanze organiche; ne rilevai i pregi grandissimi e feci vedere i notevoli vantaggi che ha sugli altri più comuni metodi analitici fin qui usati. Io non credo di fare atto di presunzione col dire, che leggendo con qualche attenzione ciò che abbiamo discorso anche nelle altre parti di questo lavoro, potrà il medico acquistare il convincimento di potere in caso di perizia, dietro le esposte norme, convenientemente illuminare i magistrati. È perciò inutile di qui intrattenersi maggiormente in questioni di medica giurisprudenza; — l'uso criminoso del curaro, mercè i dati forniti dalle reazioni chimiche e fisiologiche, non potrà sfuggire all'investigazioni scientifiche.

CONCLUSIONE

Le questioni le più dibattute in apparenza, sono soventi appena sbazzate!

Giunto al termine del mio lavoro, io dovrei seguendo l'uso fra noi generalmente invalso, epilogare le cose dette, sciorinandone qui le migliori sotto la ricercata forma di *corollarj*. È questa tale consuetudine che, se da un lato offre il reale vantaggio di presentare al lettore in una pagina ciò che si è scritto in un volume, risparmiandogli con questo la noja di smaltire periodo per periodo le più o meno scientifiche o verbose vostre disquisizioni, d'altra parte trae seco molti e gravi inconvenienti. Oltrechè il dire aforistico al termine di una scrittura può sembrare soverchia pretensione, e solo per questo riuscire antipatico e null'affatto persuasivo, avvi pur anco lo svantaggio sicurissimo di essere appreso molto superficialmente, cioè di non essere digerito ed assimilato dalla mente dello studioso; « Non basta, dice *Loke*, rimpinzarci di idee e di cognizioni, bisogna digerirle se vogliamo che le ci diano un sano e succoso nutrimento ». L'estratto di cognizioni che si assorbe coll' imparare a memoria i *corollarj* delle opere altrui è sempre assai men nostro di

ciò che acquistiamo mediante le ricerche e gli sforzi analitici della nostra mente. Quando leggiamo un libro da capo a fondo ci rimane una grande vivezza e permanenza di impressioni, e le nozioni per tal modo acquistate si imprinono nella mente in modo incancellabile e si convertono, come suol dirsi, *in succum et sanguinem*; mentre se, a risparmio di fatica, saltiamo di piè giunti alle conclusioni che l'autore ci porge per comodo nostro, quelle cognizioni, troppo facilmente acquistate, non potranno mai essere un possesso, una proprietà nostra, e colla stessa facilità ben presto ci sfuggiranno dalla mente senza lasciarcene la più piccola rimembranza.

Egli è per queste e per altre consimili trasandate ragioni che noi qui abbiamo deliberato di astenerci completamente dal scendere a qualunque siasi deduzione o corollario. D'altronde dove ci è sembrato di potere azzardare qualche illazione, noi l'abbiamo fatto sul terreno stesso dell'argomento trattato in ogni singola parte del nostro lavoro. Ci si potrà forse in ciò accagionare di eccessiva sobrietà; ma noi preferiamo peccare in questo senso anzichè sortire dalla cerchia comune con fatidici e temerari giudizi. Nessuno è buon giudice in causa propria e difficilmente si arriva al necessario rigorismo ed imparzialità nelle conclusioni: tanto più quando si dovessero trarre conclusioni da un lavoro critico piuttosto vasto ed assai complesso qual'è il presente. Lasciamo dunque di buon grado questo compito al paziente lettore che avesse avuto la bontà di tenerci dietro sino a questo punto: anzi fidenti nella di lui saggezza ed imparzialità, ci rimettiamo anticipatamente al suo giudizio.

Io deggio per altro una franca confessione a Voi Signori, che tanta benevolenza mi avete dimostrata durante il corso delle lunghe mie *letture*, degli interni sentimenti che in me si agitano quando nel riandare alcuni punti del mio lavoro m'accorgo d'avere oltrepassato i limiti che

mi si convenivano e di essere entrato in scientifiche contese troppo superiori e sproporzionate alle debili mie forze. Oh sì, in allora io rifuggo dal pensiero di affrontare il pubblico giudizio e rimpiango le lunghe veglie, e più ancora le cento e cento vittime innocenti da me forse con soverchia prodigalità sacrificate! — Ma oramai, al punto cui sono giunto, nulla valgono le querimonie e conviene dar compimento alla temeraria impresa. Vogliate almeno, onorevoli colleghi, tenere conto, prima di giudicarmi, di questa mia spontanea confessione; e soprattutto siate certi che nel frequente contestare ch'io feci le altrui opinioni altro non ebbi di mira che di abbattere alcune credenze, secondo me, contrarie alla verità; lontanissimo con ciò di volere offendere minimamente le persone. Nella pazzia idea di spingere il mio pensiero fino alle più elevate regioni della scienza fisiologica, mi trovai a dover combattere qualcuna delle più grandi autorità scientifiche, che m'era parso di cogliere in fallo: per sostenermi con qualche vantaggio in lizza in questa lotta da giganti, misi al coperto la mia piccola personcina dietro una robusta schiera di fatti... Mi si opposero egualmente dei fatti, ma tali che non armonizzavano punto coi *fatti della ragione*, con quelli, come dice un chiaro filosofo ⁽¹⁾ « non meno veri, non meno evidenti, nè meno efficaci nelle scienze, che non sono i materiali, cioè quelli che ai materiali danno luce; quelli, senza cui i fatti sperimentali non avrebbero legami tra loro; quelli che precorrono le sperienze, vincono la potenza del telescopio, dirigono la bilancia e la lente dell'osservatore, e lo indirizzano alla scoperta di fatti non per anco veduti. Dico di quei fatti che balenarono alla mente di *Keplero* e gli additarono la legge che governa i pianeti innanzi che la

(1) *L'Istituto. Foglio ebdomadario d'istruzione*, ecc. Anno XIV; 1866.

verificasse coi calcoli, la riscontrasse coll'osservazione; balenarono agli occhi di *Galileo*, e nella caduta di una mela lesse la legge universale che trovò poi nella caduta di tutti i gravi; balenarono a *Cuvier* e gli mostrarono in pochi resti fossili la forma di animali non mai più veduti; alla luce di quei fatti *Raffaello Sanzio* scopriva bellezze che indarno cercherebbersi quaggiù, e il matematico sottopone al calcolo senza timore di errare un poligono di milioni e milioni di lati che non vide mai, nè può sperare di vedere realmente descritto.... verità vedute chiaramente dall'uomo, più ampie, più generali, più sicure che non sono le verità dedotte dal fatto unicamente sperimentale. Esse sono oggetto della mente che le vede e non le crea. Le si impongono con irresistibile potenza; le vede bensì applicate nè fatti materiali, ma appena scoperte coll'occasione di essi fatti finiti, le ravvisa più vaste che non è l'oggetto finito che gli fu di spinta a ricercarle e scoprirle. *Oersted* disse: « *Le leggi naturali essere secondo ragione*, perchè noi *pensando* possiamo scoprirle, e le troviamo poi vere riscontrandole colla esperienza. « Egli è dunque un fatto che l'uomo vede alcun che d'antecedente alla esperienza, e lo vede fuori dell'esperienza, lo vede solo *nella ragione pensando* ». Io nutro fiducia perciò che i *fatti sperimentali* da me prodotti unitamente ed in pieno accordo coi *fatti della ragione*, riporteranno un completo trionfo sugli altri degli avversari *puramente materiali* che servono di base a teorie contrarie alla ragione. I fatti sperimentali trovati dalle scienze progredite non infermano per niente i fatti razionali su cui gli antichi appoggiavano le loro credenze, ma distruggono completamente quelli che sortono dalla razionalità, imperocchè « la ragione è un fatto vero, innegabile, imponente, che costringe malgrado loro a parlare di infinito, di eterno senza averli mai sperimentalmente veduti. Il filosofo della natura o deve prescindere dalle

parole *infinito, eterno, causa, legge* ecc., e cancellarli dai vocabolari, o ammettere come fatto inconcusso di avere un'idea loro corrispondente, la quale non venendo dai fatti finiti, individuali, limitati e sfuggibili deve venire da qualche altra radice. »

Fintantochè le nostre superficiali cognizioni non permettono d'indagare la ragione dei fatti, noi li dobbiamo accettare slegati e greggi come sono; ma subito che l'osservazione e l'esperienza ce li dimostrassero irrazionali, non coordinati co' fatti della ragione o falsamente interpretati, è nostro dovere l'affrettarsi a combatterli con tutte le nostre forze. Innumerevoli fatti *materiali* appoggiavano l'opinione di Bernard che il curaro non fosse assorbibile per la mucosa digestiva: questo fenomeno venne diversamente interpretato, ma nessuno osava negarlo perchè nessuno prima di me ha saputo provare *con fatti materiali* E COI FATTI DELLA RAGIONE l'errore in cui cadde Bernard. Concato e Lussana, Vella ed altri insigni pronunciarono giudizj non del tutto esatti su certe proprietà del curaro appoggiandosi ai fatti materiali da loro medesimi osservati: ora ch'io contrapposi loro altri della stessa natura, però accoppiati ad altrettanti così detti *della ragione*, possiamo a giusto titolo attenderci dalla ragionevolezza di quei Sapiienti non poche concessioni a nostro favore. Ulteriori e più profondi studj rovescieranno nella stessa maniera le nostre teoriche perchè nuovi fatti sperimentali e della ragione più possenti ancora di quelli da noi addotti ne dimostreranno l'insufficienza o l'erroneità. Non bisogna dimenticare che una questione scientifica qualsiasi condotta al punto possibilmente più avanzato nello stato attuale della scienza, potrà sempre ed in ogni tempo essere ripresa e condotta verso una completa soluzione, quando la scienza stessa si sarà perfezionata sopra altri punti, si sarà ingrandita ed arricchita di nuovi mezzi di studio. — E medesimamente dobbiamo persuaderci che in fatto di studj

il punto principale è di renderci padroni del soggetto prescelto, di giungere a possederlo a fondo ed in tutte le sue parti. « Il segreto del successo sta nel padroneggiare un soggetto, al che non si arriva che per mezzo dello studio e dell'applicazione incessante » (*Pestalozzi*). « Le nature incostanti, dice il chiaro *N. Roggero*, che non sanno applicarsi con fermezza, sono oltrepassate nell'arringo della vita dalle nature diligenti, quand'anche non riccamente dotate dalla natura I risultati straordinari ottenuti a forza di applicazione e di perseveranza hanno tratto molti uomini preclari a dubitare se il genio sia una dote eccezionale. Il Beccaria sosteneva che tutti gli uomini possono divenire poeti ed oratori, pittori e scrittori. Il *Beutley*, diceva: « Se ho reso qualche servizio al pubblico, lo devo unicamente all'applicazione ed al pensiero paziente che ho portato nelle mie ricerche ». Ed *Elvezio* vuole che tutti possano egualmente divenire uomini di genio; poichè ogni riflessione è occasione di ulteriore riflessione, ed applicando all'oggetto tutta l'energia della mente è possibile ciò che lo fu ad altri nelle medesime circostanze; ma ciò anche non ammesso, noi sosteniamo che gli uomini dotati di sommo genio furono mai sempre infaticabili e perseveranti, poichè senza queste qualità di applicazione e perseveranza non avremmo giammai avuto un *Dante*, un *Newton*, un *Michelangelo*, un *Keplero*, un *Shakspeare*, un *Loke*, un *Elvezio* La fermezza di propositi messa al servizio di una nobile ambizione è il fondamento di ogni vera grandezza di carattere. Una buona dose di energia rende l'uomo capace di aprirsi una via nel mondo e di giungere alle più alte posizioni sociali; essa è più efficace del genio, dà impulso ad ogni azione e forza ad ogni impresa. L'antico cimiero portava una zappa con questo motto: « *O troverò una via, o me la farò* » . . . (').

(') *L'Istitutore*; N. 14; 1867.

I miei studj sul curaro datano dall'anno 1862; da quell'epoca a questa parte il tempo che le occupazioni del mio ufficio mi lasciarono di libertà lo dedicaì tutto intero a quest'unico oggetto. Là, nel mio laboratorio, fra un pizzico di curaro ed un reattivo, un cane ed un batracchio trascorsi le più belle ore del giorno a fare della fisiologia (1): ond'è che nel redigere la presente memoria senz'accorgermi m'estesi oltre il convenevole nella parte fisiologica, e mi vi dilungai in qualche digressione forse affatto superflua. A taluno anzi recherà sorpresa l'aver io potuto consacrare tanto tempo e tante fatiche intorno un solo oggetto di studio che sembra tanto ristretto. Io invece mi maraviglio come, per es., la scienza non scienza che chiamiamo *terapeutica*, faccia uso di un numero infinito di sostanze nessuna delle quali, possiamo dire, conoscesi compiutamente. A questo proposito non resisto alla tentazione di qui trascrivere le belle parole colle quali Mantegazza esprime i suoi pensieri ed il suo nobile sdegno: « Quelli uomini fortunati, egli dice, che d'ogni cosa vogliono sapere la ragione e, non trovandola, se la fabbricano a modo loro e a forza di cesoje, di pialle e di scalpelli la rimondano, l'assottigliano e la tormentano per modo da farla entrare, di buona o mala voglia, nel loro sistema tutto lindura e simmetria, sarebbero davvero imbarazzati nel trovare un perchè a questo singolarissimo fatto degli studii medicl e naturali, che, cioè, mentre abbiamo lunghe e profondissime monografie di insetti inutilissimi e di mammiferi sconosciuti; mentre abbiamo dei volumi dedicati a sostanze chimiche di nessuna applicazione, non abbiamo

(1) Qui sento il dovere di porgere i più vivi ringraziamenti all'amatissimo e venerato mio maestro signor dott. cav. Siro Bonora, già direttore prof. della nostra scuola, per l'amorevole sollecitudine con cui mi ha sempre fornito di tutto l'occorrente per le lunghe e faticose sperimentali mie ricerche, e specialmente degli animali da sacrificarsi nelle vivisezioni.

una vera monografia che meriti questo nome, la quale ci dia la storia naturale compiuta di uno di quei tanti agenti coi quali da secoli tormentiamo l'uomo per farlo guarire o per lasciarlo morire con un po' meno di dolore e di disperazione. Noi abbiamo molti panegirici ed anche molti libelli infamanti dell'oppio e del salasso, del tartaro emetico e del nitro; ma non abbiamo di alcun rimedio una vera biografia: non abbiamo un libro il quale, pigliando un corpo dal giorno in cui fu scoperto o prodotto per la prima volta dall'uomo, ci racconti come fu adoperato e in qual modo e a quali fini, narrandoci le vicende gloriose e sventurate, i capricci della moda e dell'instabile fortuna che a volta a volta lo innalzarono, lo gettarono nel fango o lo fecero dimenticare. Noi non abbiamo alcuna monografia in cui dopo la descrizione fisica, naturale e chimica di un corpo possiamo leggere la sua azione sui tessuti presi ad uno ad uno, poi sui vegetali e sugli animali più semplici, risalendo ai più complessi per giungere infine allo studio della sua azione sull'uomo sano e sull'uomo ammalato. — Eppure io ho la ferma convinzione che noi non potremo mai maneggiare con sicurezza una sostanza, sia poi un alimento o una medicina, o l'uno e l'altra insieme, senza conoscere tutta questa lunga storia naturale, fisica, chimica, fisiologica e terapeutica ⁽¹⁾ ».

Tale ancora è l'opinione dei più chiari medici e naturalisti: esaurire, andare fino al fondo di un argomento se vogliamo ricavarne veramente dell'utile. Io ho spinte le mie ricerche fin dove i mezzi d'investigazione attuali lo permisero, e credo di non aver mai avuta la debolezza di lasciarmi tentare dal miraggio delle sintesi premature; quando il progresso delle scienze così dette *ausiliarie*

(1) « Del guaraná, ecc. Ricerche sperimentali del prof. Paolo Mantegazza. — Ann. di Med. ; fasc. di aprile, 1865,

avrà fatto scoprire altre verità, queste ricerche potranno essere riprese e condotte ad una soluzione definitiva.

Intanto posso io sperare d'aver raggiunto lo scopo prefissomi con questo lavoro e di non aver gridato nel deserto? Ne dubito grandemente, ma ho almeno la soddisfazione d'essermi istruito da me medesimo. I migliori insegnanti riconobbero l'importanza dell'istruzione autodidattica che sveglia le facoltà intellettuali e ne sviluppa l'energia: « l'oggetto principale dell'educazione, dice *Roggero*, non è di riempirci lo spirito coi pensieri altrui e divenire i recipienti passivi di impressioni che ci sono più o meno straniere, ma di ampliare la nostra intelligenza individuale e di renderci operai più giovevoli ed efficaci nella sfera della vita a cui possiamo essere chiamati ».

Prestantissimi Signori,

Io ho la coscienza di aver fatto quanto poteva e sapeva di meglio; il suffragio Vostro e di tutti i buoni sarà sovrabbondante premio d'ogni mia fatica. — Finisco colle parole di *Gian Paolo Richter*:

IO HO TRATTO DA ME TUTTO CIÒ CHE ERA POSSIBILE,
E NESSUNO PUÒ CHIEDERE DI PIÙ.

FINE.



517311

INDICE GENERALE

SECONDO L' ORDINE DELLE MATERIE

DEDICA DELL'AUTORE	Pag.	3
AGLI ONOREVOLI SIG. ACCADEMICI	»	5
Preliminare	»	7

PARTE PRIMA.

Storia naturale del curaro.

CAPO I.	Notizie storiche	»	24
» II.	Natura del curaro e sua composizione	»	34
» III.	Effetti del ouraro	»	44
» IV.	Proprietà fisiche e chimiche del curaro	»	47
» V.	Reattivi del curaro	»	52
» VI.	La curarina	»	58

PARTE SECONDA.

Storia fisiologica del curaro.

CAPO I.	Il curaro è desso un veleno?	»	67
» II.	Proprietà fisiologiche state attribuite al curaro	»	79
» III.	Il nostro ouraro	»	87
» IV.	Curaro vero, curaro falso	»	94
» V.	Misura vanifica del ouraro	»	97
» VI.	Influenza del curaro sulla rigidità cadaverica e sulla putrefazione	»	100

CAPO VII. Influenza del curaro sulla vita degli animali	Pag. 110
» — Esperienze sugli infusorii	» 111
» VIII. Azione del curaro sulla vita degli animali invertebrati	» 114
» — 1. Esperimenti sugli entozoari	» <i>ivi</i>
» — 2. Esperimenti sugli epizoari	» 115
» — — Insetti dipteri	» <i>ivi</i>
» — — Insetti apteri	» 117
» — — Aracnidi	» <i>ivi</i>
» — 3. Esperimenti sugli anelidi	» 118
» — 4. Esperimenti sui molluschi cefalati	» 120
» — 5. Esperimenti sui crustacei	» <i>ivi</i>
» IX. Azione del curaro sulla vita degli animali vertebrati	» 122
» X. Recettività al curaro degli animali vertebrati	» 126
» XI. Azione degli umori animali sul curaro	» 135
» — Umori animali patologici	» 136
» — Umori animali fisiologici	» 137
» — Azione degli umori digerenti in specie sul curaro	» 139
» — 1. Della saliva	» <i>ivi</i>
» — 2. Del succo gastrico	» 148
» — 3. Delle glandole del <i>Brunner</i>	» 151
» — 4. Del succo enterico	» 153
» — 5. Della bile	» 155
» — 6. Del succo pancreatico	» 158
» XII. Assorbimento del curaro	» 162
» — <i>Primo tempo.</i> Assorbimento esterno o passaggio del fluidi attraverso i tessuti e le pareti vasali	» 173
» — — A) Inalazione del curaro per la pelle	» 175
» — — B) Assorbimento del curaro per la mucosa digestiva, vescicale ed oculare	» 191
» — — C) Assorbimento del curaro per diverse altre mucose	» 200
» — — D) Assorbimento del curaro per gli organi entoplastici	» 202
» — <i>Secondo tempo.</i> Trasporto delle materie assorbite nel torrente della circolazione	» 205
» — <i>Terzo tempo.</i> Assorbimento interno o cellulare	» 212

Capo XIII. Appendice o schiarimenti sull'assorbimento del curaro per la mucosa digestiva . . .	Pag. 215
» XIV. Azione del curaro sugli elementi istologici . . .	» 260
» — 1. Serie. Influenza del curaro sulle ciglia vibratili e sui nemasperi . . .	» 261
» — — Avvertimenti e corollari . . .	» 264
» — 2. Serie. Azione del curaro sul potere contrattile dei muscoli volontari . . .	» 266
» — — Riflessioni e corollari . . .	» 267
» — 3. Serie. Azione del curaro sui muscoli della vita organica . . .	» 270
» — — Riflessioni e corollari . . .	» 273
» — 4. Serie. Azione del curaro sul sangue . . .	» 275
» — — Conclusioni . . .	» 276
» — 5. Serie. Azione del curaro sul sistema nervoso . . .	» 277
» XV. Azione intima del curaro e meccanismo della morte . . .	» 291
» XVI. Appendice o schiarimenti sull'azione del curaro sugli elementi istologici . . .	» 299

PARTE TERZA

Storia terapeutica del curaro

		» 311
CAPO I. Cura del veneficio curarico . . .		» 312
» — A.) Soccorsi meccanici . . .		» 314
» — B.) Soccorsi chimici . . .		» 318
» — C.) Soccorsi fisiologici . . .		» 325
» II. Azione medicamentosa del curaro . . .		» 353
» — 1. Azione del curaro nel tetano . . .		» 359
» — 2. Azione del curaro nella rabbia canina . . .		» 395
» — 3. Azione del curaro nell'epilessia . . .		» 403
» — 4. Azione del curaro nello spasmo facciale . . .		» 410
» — 5. Azione del curaro nella convulsione clonica . . .		» 411
» — Quadro generale riassuntivo dei tentativi di cura fatti col curaro nelle cinque discorse varietà di nevrosi . . .		» 413
» — Riflessioni sulla potenza medicamentosa del curaro, sull'essenza nosologica delle discorse nevrosi e sulla loro terapia . . .		» 414
» III. Dell'avvelenamento curarico in relazione al Foro criminale . . .		» 448
Conclusione . . .		» 452

CORREZIONI

RIGUARDANTI ERRORI TIPOGRAFICI E MUTAZIONI

dall'Autore volute al concetto.

Pagina.	Linea.		
8	7-8	dei preziosi momenti	della longanimità
9	5	dell'ordine	d'ordine
14	21	venifica	venefica
15	5	dal curaro	del curaro
•	7	del curaro	dal curaro
16	10	ravvisato	ravvisale
•	12	siorato	siorati
•	25	interamente libera	sgombra
19	12	estabilire	o stabilire
•	25	avvi ad	avvi in
20	17	classi degli animali	classi zoologiche
•	20	di un qualche	e condurranno a qualche
•	32	il popolo	i popoli
22	1	che emergano	che emergono
•	34	risguarda la	riguarda la
26	30	delle città	nelle città
•	24	chimico-legali	medico-legali
27	25	colla quale	col quale
35	5	è preparato in	è messo entro
37	26	specie divise:	specie diverse:
41	27	una cataplasma	una cataplasma
48	21	appendono	appendano
•	32	anni; non	anni. Non
50	1	di supporre	supporre
57	32	liquido esso prende	liquido prende
58	4	l'oiduro	l'ioduro
•	19	a questo soggetto	in questo senso
•	23	Poi vennero	Poi vengono
•	29	di proprietà cui preme	di priorità mi preme qui dichiarare
•	•	di qui dichiarare	
63	3	il Freyer	il Freyer
66	25	seconda parte	terza parte.
67	26	filosofiche manifestazioni.	fisiologiche manifestazioni.
79	32	insistendo	insistendo
82	16	<i>Mangedie</i>	<i>Magedie</i>
83	4	nasoessero	nascessero
88	10	prenderne pensiero	prendersene pensiero
92	1	ad implorare	per implorare
•	7	l'assalse allora	l'assale allora
•	33	tolse a che	tolse che

Pagina. Linea

96	5	elementi	elementi
99	27	contengono	contengono
104	31	fisiologica	fisiologica
106	1	appena avvenuta	appena avvenuta
111	32	placante	placante
113	2	membranella di	membranella tessuta di
115	37	e lo era difatto	e lo era realmente
118	10	scalfitura	scalfitura
121	9	ebbene, è	ebbene, è
126	1	assopiti dal	assopiti nel
128	11	egli ci asserisce	egli asserisce
130	1	dico che, il	dico che il
131	10	se avvertiamo egualmen-	se avvertiamo che il
		te il	
	15	più sangue	più sangue
133	3	di una dosologia dei	per la dosatura del
132	26	sotto l'influenza	sotto l'influenza
143	33	l'omonimia del cane.	l'omonimia nel cane.
144	6	a delle rane	ad alcune rane
150	11	metodo d'Albini	metodo Albini
	15	i dettati	i dettami
154	1	esserci	esservi
	35	lésés	lésés.
155	33	de l'anse	de l'anse
	33	à l'aide	à l'aide
156	22	eccezionali	eccezionali
157	21	d'andare a rilento	l'andare a rilento
	33	riaversi in vita	riaversi
158	29	di prendere il	prendere il
159	1	di questo	di questo
160	29	trovai il	trovai il
	33	nervi ischiatici	nervi ischiatici
161	30	omesse	ommesse
163	30	prendono	prendano
201	2-3	quasi come se il veleno	quasi che il veleno
207	14	mezzo dramma	mezza dramma
232	24	come prima, ma	come prima, ma
278	26	<i>Lionville</i>	<i>Lionville</i>
	36	e noi ci	e noi ci
283	23	non avvertita	non avvertita
300	11	piaghe scitifiche	piaghe scitifiche
304	21	sotto-mascellare	sotto-mascellare
311	11	scienze mediche	scienze mediche,
320	14	ricadde paraltico	ricadde paraltico
	30	curarotannico	curarotannico
344	34	<i>l'était das.</i>	<i>l'était pas.</i>
345	3	avall donne	avall donne
363	3	sintomi tetanici si elevano	sintomi tetanici si elevano
377	26	la tensione	la tensione
382	21	ne rapporta uno	ne rapporta uno
403	18	alcun valore	alcun valore
414	5	e micidiali	e micidiali
428	11	dello <i>Speranza</i> ,	dello <i>Speranza</i> ,
432	6	per cui fatto	per cui fatto
442	33	il sintoma	il sintoma



ALTRI SCRITTI DELL'AUTORE

Lesione in un cavallo per un'ala frantumata. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1861.

Scudi teorico-pratici sull'arsenico. — « *Ed. Medica* ». — Torino, 1864.

Parte laboriosa in una vacca per un'ala frantumata. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Il veleno arsenico dell'arsenico. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Osservazioni sopra un cane senza mizia (?). — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Sulle parti bovine da macello. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Sulle malattie (gravidanze) del bestiame mulo. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Notizie emendologiche sulla filaria bovina e sui suoi parassiti. — « *Il Medico Veterinario* ». — Torino, 1862.

Cenni storici sul bestiame cavallino nel circondario di Alessandria. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Miscela botanica e di agronomia pratica. — « *L'Agricoltura* ». — Milano, 1862.

Del trattamento chirurgico del dolo. Studi nel manico e nel femore. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Studi orologi e sui suoi parassiti e sui suoi nervi fissati nella carne umana. — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Studi fatti durante il trattamento chirurgico del dolo e del femore. — « *L'Agricoltura* ». — Milano, 1862.

Sull'acido fenico applicato alla chirurgia (cane). — « *Giornale di Med. Vet. e Zootecnia* ». — Torino, 1862.

Studi fatti durante il trattamento chirurgico del dolo e del femore. — « *L'Agricoltura* ». — Milano, 1862.

Studi fatti durante il trattamento chirurgico del dolo e del femore. — « *L'Agricoltura* ». — Milano, 1862.

Studi fatti durante il trattamento chirurgico del dolo e del femore. — « *L'Agricoltura* ». — Milano, 1862.



